UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 – N° 285

# LES DANGERS DES DONNEURS UNIVERSELS

*Travail du Centre départemental de Transfusion Sanguine de Limoges*
*(Directeur : Docteur Malinvaud)*

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1956*

PAR

**Jean-André FROGET**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à Toulon (Var), le 17 Janvier 1930.

Examinateurs de la Thèse :

MM. MASSÉ, professeur..... *Président*
DUFOUR, professeur.....
VILLAR, agrégé..... *Juges*
CABANIÉ, maître de conférences agrégé....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3
—
1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0086

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1956 — N° 285

# LES DANGERS DES DONNEURS UNIVERSELS

*Travail du Centre départemental de Transfusion Sanguine de Limoges*
*(Directeur : Docteur Malinvaud)*

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1956*

PAR

**Jean-André FROGET**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à Toulon (Var), le 17 Janvier 1930.

Examinateurs de la Thèse :

MM. MASSÉ, professeur..... *Président*
DUFOUR, professeur.....
VILLAR, agrégé..... *Juges*
CABANIÉ, maitre de conférences agrégé....

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1956

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.**

**DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M TAYEAU.**

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE. DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | DE GRAILLY / BROUSTET |
| Clinique chirurgicale | PAPIN / MASSE |
| Clinique d'accouchements | M. RIVIERE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | LÉGER |
| Anatomie | DUFOUR |
| Anatomie générale et histologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIECHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLEE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | MESNARD |
| Matière médicale | MASQUELIER |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique ophtalmologique | BESSIERE |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique médicale et des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques | MORETTI |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | G. PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | F.-J. TRAISSAC |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | DUBARRY |
| Carcinologie | LACHAPELE |

## PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)
M. CAZAUX (Pharmacie 3e Section)

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | RIGAUD / CABANIE |
| Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pathologie expérimentale | FAURE |

| | MM. |
|---|---|
| Physique médicale | DUHAMEL |
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE / ROMAIN |
| Pharmacie (2e Section) | QUILICHINI |

## CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

MM. STOLL (Histologie), MARQUEVIELLE (Biochimie médicale)

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE / MARTIN-DUPONT / DAVID-CHAUSSE / J. RIVIERE |
| Chirurgie générale | LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS / DARMAILLACQ |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | CHASTRUSSE / FAUGERE |
| Ophtalmologie | CORCELLE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS / M. PORTMANN |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'EPEE |
| Odonto-stomatologie | BENOIT |
| Urologie | LANGE |
| Neurologie et psychiatrie | BLANC |
| Pneumo-phtisiologie | FREOUR |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER |
| Accouchements | CHASTRUSSE / FAUGERE |
| Puériculture | VERGER / PERY |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU |
| Cryptogamie | LAUBIE |
| Obstétricie sociale | MAHON |
| Organographie et physiologie végétale | TEMPERE |
| Chimie biologique analytique | NIVET |
| Chimie analytique | BABIN |
| Pathologie chirurgicale | VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / DARMAILLACQ / LAPORTE |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |
| Physiologie | Mme LINQUETTE |
| Toxicologie et Hygiène | Mlle LARCEBAU |
| Phytopharmacie | CORTESI |
| Droit médical international | AUBY |
| Médecine légale | L'EPEE |
| Séméiologie médicale | J. RIVIERE |
| Séméiologie chirurgicale | DEPAULIS |
| Embryologie | STOLL |
| Pathologie médicale | BERGOUIGNAN / LEVY / LAVIGNOLLE / DAVID-CHAUSSE / RIVIERE / MARTIN-DUPONT |

*Le Secrétaire principal de la Faculté :* André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Qui furent toujours, pour moi, amour, dévouement, exemple.

---

A MA FEMME

Ce modeste témoignage de mon affection.

---

A MA FAMILLE

---

AU DOCTEUR GILBERT MALINVAUD

Il m'a toujours accueilli avec bienveillance, et ses renseignements m'ont été précieux pour la rédaction de ce travail.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

---

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE LAHILLONNE

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER
MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

---

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945

---

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

---

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

## A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR H. CABANIÉ

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE

ASSISTANT DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR J. VILLAR

AGRÉGÉ DE CHIRURGIE GÉNÉRALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DES PALMES ACADÉMIQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUFOUR

PROFESSEUR D'ANATOMIE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DES PALMES ACADÉMIQUES

MÉDAILLE D'HONNEUR DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MASSÉ

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

DIRECTEUR DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE
ET DE DESSICCATION DU PLASMA DE BORDEAUX

ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

MEMBRE DU COMITÉ FRANÇAIS
DE L'ASSOCIATION INTERNATIONALE DE CHIRURGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DES PALMES ACADÉMIQUES

En nous faisant le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, il nous accorde une nouvelle marque de confiance après toutes celles qu'il nous a prodiguées au sein de la Faculté.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre très respectueuse gratitude.

# LES DANGERS DES DONNEURS UNIVERSELS

## INTRODUCTION

La découverte des groupes ABO par Landsteiner en 1900 rendit possible l'essor de la transfusion sanguine. En effet, il montra que les hématies humaines sont porteuses de « facteurs » présentant des propriétés antigéniques spécifiques, différentes suivant les individus et permettant de les classer en « groupes sanguins ».

L'organisme est capable de développer des anticorps (alpha et bêta) agglutinant les hématies porteuses de ces facteurs (A et B). Cette immunisation suit les règles générales de l'immunologie et ne peut se faire que vis-à-vis de l'antigène absent de l'organisme en voie d'immunisation. Celle-ci apparaît spontanément chez tous, entraînant l'apparition des agglutinines naturelles et peut être provoquée, donnant lieu à la survenue d'agglutinines immunes.

Ce sont ces anticorps qui, agissant sur les globules transfusés, sont responsables des accidents hémolytiques : de là la nécessité des transfusions isogroupes. Cependant, il fut admis que seuls pouvaient provoquer des accidents les anticorps présents chez le receveur et que les anticorps transfusés étaient incapables de provoquer la destruction des globules du receveur. Ainsi, parmi les groupes sanguins isolés primitivement, il en était un qui présentait cette particularité de ne porter aucun des facteurs A ou B sur ses globules (mais aussi de posséder les deux anticorps

dans son sérum). Ce groupe fut appelé O et les sujets le composant qualifiés de « donneurs universels », c'est-à-dire de donneurs dont le sang pouvait être transfusé sans précaution particulière à n'importe quel malade.

En fait, cette notion de « donneur universel » ne fut pas admise sans contestation : très rapidement, certains auteurs se demandèrent si les agglutinines injectées étaient vraiment inoffensives ; de nombreuses expérimentations entreprises montrèrent que ces agglutinines étaient bel et bien actives *in vivo* chez le receveur, mais leur taux faible était la cause de leur non nocivité. Cependant, des accidents survinrent chez des sujets A transfusés avec du sang de groupe O. On reconnut alors que ceci était le fait de l'action d'agglutinines présentes dans le sang de ces sujets O à un taux anormalement élevé. Ces donneurs furent appelés pour cette raison « donneurs universels dangereux ».

Les faits sont, toutefois, plus complexes et les études détaillées de ces accidents hémolytiques ont montré l'existence de différents types d'anticorps, la possibilité de troubles de la coagulation secondaires à une destruction globulaire importante.

Ainsi, le problème des donneurs universels se présente sous un jour un peu nouveau et ce sont ses différents aspects que nous voudrions envisager dans ce travail. Nous étudierons successivement :

— Le problème des « donneurs universels dangereux » : ceux dont l'injection de sang, même en quantité faible, risque de provoquer, chez un sujet le plus souvent de groupe A, des accidents cliniques ;

— Le problème du « donneur universel habituel » : il est, en effet, important à l'heure actuelle où parfois des transfusions massives de plusieurs litres de sang doivent être faites, de savoir si on peut, dans ces cas, utiliser du sang de donneur O dont le titre des agglutinines n'est pas anormalement élevé. Nous verrons que les avis sont partagés sur ce point ;

— Enfin, il nous a paru intéressant d'ouvrir un chapitre encore peu étudié de l'incompatibilité sanguine : peut-on utiliser des sangs ou des plasmas contenant des agglutinines de groupe sans risque de provoquer un trouble de l'équilibre « fluido-coagulant » ?

# CHAPITRE PREMIER

## LES DONNEURS UNIVERSELS DANGEREUX

L'année 1900 marque une date fondamentale pour la transfusion sanguine, celle où LANDSTEINER et ses collaborateurs montrèrent que les accidents si fréquemment observés au cours des transfusions étaient dus à des facteurs immunologiques. En effet, en croisant les globules et les sérums de 6 sujets normaux, ils observèrent une agglutination nette de certains globules par certains sérums. Une étude plus complète et une analyse statistique des résultats leur permirent d'isoler trois groupes sanguins :

— A, caractérisé par la présence, au niveau des hématies, d'un facteur A (qui sera appelé agglutinogène A) ;

— B, caractérisé par la présence sur les hématies d'un facteur B (agglutinogène B) ;

— O, caractérisé par l'absence de l'un et de l'autre facteurs.

Deux ans plus tard, un quatrième groupe, AB, est découvert par DECASTELLO et STURLI, qui se caractérise par la présence des deux agglutinogènes A et B sur les hématies.

De plus, LANDSTEINER énonce des lois fondamentales qui peuvent se résumer ainsi : un individu ne possède jamais dans son plasma l'agglutinine correspondant à l'aggluti-

nogène de ses propres hématies, mais l'agglutinine correspondant à l'agglutinogène absent. De ces lois découle une notion très importante : seules les hématies de même groupe que celles du receveur peuvent être injectées à celui-ci. Cependant, on admit vite que les agglutinines du receveur étaient les seules nocives, celles du donneur étant très vite neutralisées dans la circulation où elles sont injectées. Ainsi, les sujets de groupe O pouvaient donner leur sang à tous les malades et étaient qualifiés de donneurs universels par Ottenberg [53]. Par contre, les sujets AB, susceptibles de recevoir du sang de tout sujet, étaient appelés « receveurs universels ».

Malheureusement, les faits ne confirmèrent pas entièrement cette façon de voir. Dès 1922, on eut à déplorer des accidents hémolytiques chez des malades A recevant du sang O. Les études montrèrent alors qu'il existait chez les donneurs des agglutinines anti-A à un taux élevé (P. Levine et J. Mabee [40], E. Hesse [32], E. F. Aubert et coll. [6], N. C. Klendshoj et C. Mac Neil [37], S. Malkiel et W. C. Boyd [43], M. Sureau et L. de Montis [65], L. H. Tisdall, D. M. Garland et coll. [66], M. A. S. Wiener et W. C. Holoney [68], M. Mouller et E. Balgairies [50]). Mais surtout, les progrès réalisés depuis 1945 ont permis de mieux identifier l'anticorps responsable qui s'est montré être toujours un anticorps immun (R. André, B. Dreyfus et Ch. Salmon [1], H. Chaplin [16], J. Dausset et G. Vidal [21], D. M. Ervin et L. E. Young [26, 27], E. Witebsky [70].

Dans ce chapitre, nous étudierons donc :

— Les aspects cliniques des accidents survenant après injection de sang d'un donneur universel dangereux à un sujet, le plus souvent A, parfois AB, rarement B ;

— Les bases immunologiques de tels accidents et le mode d'apparition des anticorps dangereux ;

— Les moyens de pallier de tels accidents.

## I. — LES ASPECTS CLINIQUES DES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS PROVOQUÉS PAR L'INJECTION DE SANG DE DONNEURS UNIVERSELS DANGEREUX.

Les accidents provoqués par l'injection de sang de donneur universel dangereux ne sont pas tous caractéristiques et bien souvent, ce n'est que l'étude biologique ou l'évolution qui permettent de dégager les éléments véritablement spécifiques de cette variété d'accidents hémolytiques.

### A. — La phase de choc

La phase de choc n'a en elle-même rien de caractéristique : c'est souvent au début de la transfusion, chez un malade non anesthésié, qu'apparaît un malaise, avec rougeur de la face, tandis que le malade se plaint d'une douleur lombaire très violente, véritable coup de poignard ; puis apparaît le frisson, intense, complet, qu'accompagnent habituellement une pâleur et une chute tensionnelle parfois impressionnante. Dès ces premiers signes, la transfusion est arrêtée. Mais ce qui est important, c'est :

1° Que ce choc peut être plus ou moins tardif, survenir après injection de sang dont le taux d'agglutinines est très variable : il traduit directement le conflit antigène-anticorps.

2° Que de son apparition on ne peut tirer aucune conclusion pronostique sur l'avenir du malade : en effet, il est des cas immunologiquement peu graves, donnant lieu à une hémolyse modérée et qui cependant vont évoluer vers la mort du fait d'une déficience préalable de l'organisme ; il est d'autres cas, au contraire, où le choc va céder assez rapidement et totalement à la thérapeutique,

mais sera suivi, le lendemain, d'une anurie hémolytique mortelle.

3° Ainsi doit-il être traité dès les premiers signes : arrêt de la transfusion, injection intraveineuse de novocaïne à 1 p. 100, plus active que les antihistaminiques ou les ganglioplégiques, administration de toniques cardio-vasculaires, voire de DOCA. Il est habituel de voir les signes céder vite et souvent rester sans lendemain si ce n'est une hémoglobinurie précoce et éphémère, parfois une anémie secondaire avec diminution de la résistance osmotique, une légère augmentation du taux de l'urée sanguine.

Cette éventualité est bien mise en évidence dans une des observations de J. Dausset et G. Vidal [21] :

Un sujet est appelé à donner son sang à deux femmes, toutes deux A Rhésus positif. La première est transfusée à l'occasion d'une hémorragie *post-abortum*. Après injection de 250 cm³, elle se plaint d'une violente douleur en barre, de frissons, tandis qu'apparaissent rougeur, puis pâleur de la face. La transfusion est arrêtée aussitôt et les phénomènes s'amendent vite. Cependant, dans les jours suivants, la température est élevée, les urines sont de 500 cm³ seulement, hémoglobinuriques. Un ictère apparaît. L'anémie atteint 2.500.000. Tous ces signes persisteront une semaine puis la guérison se fera sans séquelle.

La deuxième malade, transfusée dans la même matinée, est traitée pour anémie cancéreuse : les mêmes phénomènes apparaissent après l'injection de 80 cm³ de sang seulement. L'évolution sera également bénigne. L'étude sérologique du donneur montre alors l'existence dans son sérum d'anticorps anti-A immuns développés après vaccination.

### B. — La néphrite hémolytique anurique

Mais les donneurs universels dangereux peuvent être encore responsables de néphrites anuriques. Dans leur statistique sur les néphrites anuriques, M. Derot et

M. Legrain [23] rapportent 36 cas d'anurie post-transfusionnelle, dont 2 paraissent dus à des donneurs universels dangereux.

Parfois, ces anuries surviennent après une phase de choc, chez un malade médical, dans d'autres cas elles apparaissent comme primitives chez un malade chirurgical transfusé en cours d'intervention et sous anesthésie générale. Les premiers signes de choc sont passés inaperçus ou seuls une chute de tension qu'on a crû pouvoir rattacher à l'acte chirurgical, un saignement un peu important sont survenus. Or, le lendemain, le malade est subictérique, ses urines sont rares et très fortement colorées par de l'hémoglobine et de la bilirubine ; enfin, son sérum présente une coloration caractéristique. L'enquête aussitôt entreprise permet d'éliminer une mauvaise conservation du sang, un accident « direct » de la transfusion de sang par incompatibilité. Le donneur est O et le receveur A. Et ce sont deux examens qui font la preuve de la nature exacte, « indirecte » de l'accident :

— Le dosage des anticorps anti-A chez le donneur,

— La numération globulaire et surtout la numération différentielle ; elles objectivent la destruction des globules du *receveur :* ou bien, chez un malade médical, le chiffre des hématies est inférieur après transfusion à ce qu'il était avant elle, ou bien, chez un malade chirurgical, l'anémie est plus importante que ne le voudrait la perte sanguine en cours d'intervention. Surtout par la numération différentielle, il est facile de montrer que les hématies détruites sont bien celles du receveur, le nombre d'hématies O retrouvées dans la circulation correspondant à peu près à ce que le calcul permet de prévoir après l'injection de sang transfusé.

L'évolution de cette néphrite anurique est grave, d'autant plus qu'il s'agit d'un malade chirurgical qui doit faire en même temps les frais de la maladie postopératoire et de la maladie hémolytique. C'est pourquoi il importe de

les traiter avec énergie et très précocement : la guérison peut être obtenue, mais, dans tous les cas, il est difficile de dégager les éléments propres de la maladie hémolytique, surtout lorsqu'une exsanguino-transfusion précoce en arrête l'évolution.

L'observation de L. Massé, H. Dax et J. Moulinier [44] est, à ce point de vue, tout à fait caractéristique. Nous la reproduirons ici.

Mme P..., âgée de quarante-deux ans, subit, le 2 décembre 1953, une hystérectomie totale pour fibrome. Un choc avec suintement survient mais cède assez facilement aux thérapeutiques usuelles. Cependant, un choc secondaire apparaît pour lequel est faite une transfusion de sang O Rhésus positif. L'état de la malade s'améliore. Mais, le lendemain, les urines sont hémoglobinuriques et il existe un léger subictère ; la malade n'émet que 350 cm³ d'urines en vingt-quatre heures. Dans la journée, d'ailleurs, l'état s'aggrave progressivement, la malade est prostrée, le pouls s'accélère, les urines restent très hématiques. De plus, le sérum centrifugé montre une coloration brun porto caractéristique. L'étude biologique permet d'établir que :

— Le sang transfusé n'a subi aucune hémolyse avant transfusion ;

— Le groupe de Mme P... est A Rhésus positif ;

— Les sangs injectés sont O Rhésus positif.

Cependant, il existe une forte agglutination des hématies A et AB par le sérum de la malade. Une numération différentielle permet de constater que les hématies transfusées se retrouvent dans la circulation de Mme P... Ainsi est établie l'hémolyse des hématies de la maladie elle-même.

Une exsanguino-transfusion est alors pratiquée au moyen de 7 litres de sang A Rhésus positif. Elle permet une nette amélioration de l'état de la malade, la diurèse se rétablit, tandis que les examens chimiques et biologiques révèlent le retour à la normale des fonctions rénales. Quelques semaines plus tard, un bilan rénal met en évidence la guérison complète.

### C. — L'anémie hémolytique tardive

Presque plus intéressante, du point de vue théorique, est une deuxième forme grave de ces accidents : l'anémie hémolytique tardive. Elle montre, en effet, le rôle longtemps nocif des anticorps injectés chez le malade et nécessite un traitement qui, à priori, pourrait paraître hors de proportion avec la clinique, mais a tout intérêt à être pratiqué tôt : l'exsanguino-transfusion.

C'est après une phase de choc qui a bien cédé à un traitement simple, ou après une oligurie de peu de durée que s'installe une anémie progressivement croissante. Non seulement la transfusion n'a apporté aucun mieux au malade, mais encore, lorsqu'on fait régulièrement des numérations, on est surpris de constater une chute progressive des hématies, dont le nombre peut tomber à 2.000.000 par $mm^3$ et même au-dessous. Bien que la diurèse soit subnormale, des signes de néphrite sont fréquents :

— Elévation de l'urée sanguine,

— Surtout cylindrurie plus ou moins importante.

Eux aussi céderont au traitement.

Ces deux faits seuls doivent faire suspecter un accident transfusionnel, d'autant plus que le malade n'a pas saigné, que cette anémie est de type hémolytique avec augmentation de la bilirubinémie, sphérocytose, diminution de la résistance osmotique et mécanique des hématies et augmentation de la réticulose sanguine, de l'érythroblastose médullaire. Enfin, il est fréquent d'observer un test de Coombs positif, mais celui-ci n'est, généralement, que faiblement positif, difficile à mettre en évidence.

Là encore, la numération différentielle présente un très grand intérêt, car elle permet de montrer que les hématies transfusées ont un temps de survie sensiblement normal et que la perte des globules se fait aux dépens des hématies propres du malade. En dernière analyse, c'est le dosage

des anticorps chez le donneur qui permet de prouver la cause première du trouble.

Non traitée, cette anémie va persister longtemps. Après une période d'aggravation, le chiffre des hématies se stabilise, tandis que le taux de bilirubinémie sanguine diminue, que le test de Coombs se négative, que la sphérocytose disparaît, puis le nombre des globules remonte, la réticulocytose s'atténue et la guérison survient.

Mais cette évolution est raccourcie par l'exsanguino-transfusion ; dès le lendemain, en effet, de celle-ci, l'état du malade s'améliore, l'anémie est réparée d'emblée et l'hématopoïèse peut reprendre normalement.

L'observation de R. Israël et ses collaborateurs [33] est très caractéristique, bien que l'évolution après exsanguino-transfusion ait été coupée par un accident hémorragique. En voici un résumé :

M^lle M..., âgée de vingt-huit ans, est du groupe A Rhésus positif. Le 17 avril 1950, elle subit un pneumothorax extrapleural. L'intervention simple est faite sous couvert d'une transfusion de 300 cm³ de sang O Rhésus positif. Cependant, le lendemain, un subictère apparaît, visible seulement au niveau des conjonctives, les urines sont foncées et contiennent de l'urobiline, mais ni sels ni pigments biliares ; on constate dès ce jour une anémie clinique. Le 19 avril, l'ictère s'accentue, l'anémie est vérifiée par numération et se trouve être de 2.350.000. Cependant, bien que la diurèse reste subnormale, les urines s'éclaircissent progressivement ; des cylindres granuleux sont observés pendant quelques jours. Simultanément, l'anémie progresse pour atteindre 1.115.000 le 23 avril. A ce moment, on constate une réaction myéloïde sanguine, une diminution de la résistance osmotique et une réticulocytose de 11 p. 100. L'hémolyse se produit pour des concentrations de ClNa de 6 p. 1.000 M. I. et 4,2 M. T.

Une exsanguino-transfusion isogroupe de 7 litres de sang est alors faite. Elle est suivie d'une amélioration spectaculaire : diminution de l'urée sanguine de 1,85 g à 1,10 g le

soir, et 0,65 g le lendemain ; surtout, réparation complète de l'anémie (4.500.000) et diminution du nombre des réticulocytes (à 1,5 p. 100). Malgré un accident hémorragique, la guérison va être complète et, deux mois plus tard, tous les examens sont normaux, la résistance osmotique est redevenue normale (4,8/3,4).

### D. — Les autres formes cliniques

Tels sont les trois principaux aspects des accidents provoqués par les « donneurs universels dangereux ». Tous les intermédiaires sont possibles, en fait, entre la grande forme avec choc précoce, anurie secondaire aggravée encore par une anémie hémolytique intense et prolongée, et les formes très bénignes, caractérisées seulement par l'absence de gain en globules rouges après transfusion. Mais, ce qui paraît le plus caractéristique de ces accidents, est :

— La sphérocytose,

— La diminution de la résistance globulaire, osmotique et surtout mécanique,

— La survenue d'un test de Coombs positif.

Ces faits expliquent le caractère durable de l'anémie avec sa réticulocytose franche, sa réaction médullaire importante.

## II. — LES CARACTÈRES SÉROLOGIQUES DES DONNEURS UNIVERSELS DANGEREUX

Ce n'est que peu à peu que les accidents hémolytiques après injection de sang de donneurs universels dangereux purent être expliqués de façon satisfaisante.

Si les premiers travaux remontent à 1923 (P. Levine et J. Mabee [40]), ce n'est guère qu'à partir de 1940 que le problème a été étudié de près. M. Sureau et L. de Montis [65], en 1941, rapportent l'observation d'un sujet ayant donné 52 fois avant 1938 sans aucun accident. Puis, en

1938, l'injection de son sang entraîne un accident mineur (douleurs lombaires et frisson) à une receveuse de groupe A MN. Un mois plus tard, un nouvel accident est provoqué chez une femme de groupe A M. On observe alors, une agglutination des globules de la malade dans le prélèvement fait dans la veine du pli du coude. Le taux d'anti-A du donneur est de 1/4.096.

L'année suivante, E. Aubert et ses collaborateurs [6] entreprennent une étude assez approfondie chez 12 volontaires : ils injectent le sang de donneurs universels dont le sérum possède des anticorps anti-A et anti-B de titre variable. Ils constatent alors un certain nombre de réactions subjectives et surtout une hémolyse intravasculaire qui apparaît toujours lorsque le donneur a des anticorps à un titre élevé : l'intensité de la réaction paraît proportionnelle au titre des anticorps et le titre de 512 semble aux auteurs celui qu'il est raisonnable de ne pas dépasser.

En 1946, Tisdall et ses collaborateurs [66] reprirent cette étude. Ils injectèrent à 39 volontaires de groupe A 250 $cm^3$ de plasma prélevé chez des sujets de groupe O. Deux des plasmas injectés présentaient un taux d'anti-A de 1/500 : ils ne constatèrent aucun accident. Dans 3 cas, les anticorps anti-A avaient un titre de 1.000 à 3.000 ; ils observèrent des signes subjectifs, mais sans hémolyse. Enfin, dans 34 cas, le titre des anti-A était supérieur à 1.000 et il y eut des accidents hémolytiques : dans 8 cas, une hémoglobinurie, dans 7 cas, une agglutination intravasculaire. Dans tous les cas, les accidents furent à peu près immédiats et les signes biologiques persistèrent plusieurs jours. De plus, l'alcalinisation du sujet avant transfusion n'évita pas les signes biologiques, le caractère de sécrétion ou non sécrétion du receveur ne leur parut pas influencer la réaction ; enfin, celle-ci fut assez proportionnelle avec le titre des agglutinines. 6 transfusions furent faites chez des receveurs O comme témoins et aucune d'elles ne donna lieu à quelque accident biologique que ce soit.

Puis, Tisdall et ses collaborateurs [67] étudièrent l'action des substances de groupe sur le titre des agglutinines et leur action préventive des accidents : ils constatèrent que les substances de groupe n'empêchent qu'inconstamment les réactions biologiques, que même dans ces cas, une hémolyse apparaît au cinquième ou sixième jour, sans doute par libération des agglutinines neutralisées par les substances de groupe et que le facteur sécrétion n'a aucune action préventive.

Mais, en 1948, Witebsky [70], étudiant l'action neutralisante des substances de groupe vis-à-vis des agglutinines anti-A, devait démontrer que celle-ci était très variable suivant les cas. Ainsi, une femme de groupe O ayant eu des enfants de groupe A présentait parfois des anticorps anti-A à un titre élevé et non neutralisables par substances de groupe : les caractères de ces agglutinines lui permirent de les identifier comme étant des agglutinines immunes, par comparaison avec les anticorps immuns anti-Rh.

Cette notion d'anticorps immuns est en fait fondamentale. En 1950, D. M. Ervin et L. E. Young [26] observent un accident hémolytique typique par « donneur universel dangereux ». Ils constatent que le taux des anticorps anti-A est plus élevé en milieu albumineux qu'en milieu salin, surtout qu'après neutralisation des anticorps naturels par les substances de groupe, le test de Coombs indirect, effectué sur des hématies A avec le sérum du donneur, est positif. Enfin, ils observent que l'anticorps immun possède une action hémolytique *in vitro* (hémolysine anti-A) et est capable de fixer le complément en présence d'hématies A, mais non B.

Avec la collaboration de R. M. Christian [27], ils reprennent cette étude chez quelques volontaires et complètent leurs observations par la survenue de deux cas d'accidents chez des sujets A. Ils concluent alors que seuls les anticorps immuns sont capables de provoquer les accidents hémolytiques.

Ces notions furent depuis bien confirmées et, pour les illustrer, nous rapporterons les études immunologiques faites chez les malades de R. Israël [33] et de L. Massé [44], dont nous avons exposé les observations *(cf.* p. 18 et p. 16).

L. Massé, H. Dax et J. Moulinier constatent chez leur malade que, lors de la détermination des groupes sanguins, le receveur présentait une forte proportion de cellules non agglutinées par les sérums anti-A et anti-A + B : il s'agissait donc d'hématies O transfusées intactes. Mais surtout, les sérums des donneurs possédaient tous deux une hémolysine anti-A.

De même, R. Israël put mettre en évidence la nature immune de l'anticorps : le titre de l'anti-A était nettement supérieur en milieu albumineux à ce qu'il était en milieu salin, l'optimum était de 37° C. Les tests faits avec les globules de la malade et le sérum du donneur donnèrent les chiffres suivants :

En milieu salin à 4° C et à 37° C, agglutination à 1/64 ; mais, en milieu albumineux, l'agglutination donne des titres de 128 à 4° C et 2.048 à 37° C.

Toutes ces études, complétées et précisées notamment par R. André, B. Dreyfus et Ch. Salmon [1], [2], [59], J. Dausset et G. Vidal [21], A. Haessing, R. Montandon et H. R. Puess [31], ont permis de reconnaître aux anticorps immuns un certain nombre de propriétés qui les distinguent des agglutinines naturelles :

— Les agglutinines naturelles ont un optimum thermique bas (à 4° C, bien qu'elles soient encore actives à la température du corps) ; les agglutinines immunes, au contraire, ont un optimum thermique à 37° C.

— Les premières sont des agglutinines complètes, c'est-à-dire actives en milieu salin au même titre qu'en milieu colloïdal, les secondes au contraire sont : tout d'abord, des agglutinines complètes actives en milieu salin à un titre élevé (ce sont elles qui, très probablement, étaient mises en évidence lors des premiers travaux sur cette

question), puis agglutinines incomplètes, actives seulement en milieu colloïdal, et décelables par le test de Coombs indirect ou sur hématies soumises à l'action d'enzymes protéolytiques.

— Les premières sont thermolabiles, détruites par le chauffage à 70° C pendant dix minutes, les secondes, au contraire, sont thermostables, peu influencées par un tel traitement.

— Enfin, les premières sont neutralisables en totalité par les substances de groupe préparées suivant la technique de Witebsky [31], les secondes, au contraire, ne le sont que de façon très imparfaite, même lorsque ces substances sont utilisées à très fortes concentrations.

Par ailleurs, les anticorps immuns agglutinants sont toujours accompagnés d'anticorps hémolysant ou hémolysines. Ch. Salmon [60] a récemment montré qu'ils s'accompagnaient également d'opsonines. Il fait une étude comparative des actions agglutinantes en milieu sérique, hémolysantes et opsonisantes de quelques sérums de donneurs universels dangereux. Il a pu ainsi préciser que l'action opsonisante des sérums était assez parallèle aux taux des anticorps immuns et à l'activité hémolysante. Comme les hémolysines, les opsonines sont neutralisables par les substances de groupe hydrosolubles (substance de Witebsky, salive des sujets sécréteurs, etc...), à l'opposé des agglutinines incomplètes. Les opsonines ont un optimum thermique à 37° C, bien qu'elles soient encore actives à 4° C. Enfin, si le complément favorise l'intensité de l'opsonisation, il ne lui est pas indispensable et celle-ci peut se faire en son absence : ce dernier fait paraît très important dans le déterminisme des accidents hémolytiques tardifs. Il reste à noter que l'action de ces anticorps se manifeste vis-à-vis des hématies A1 et A2. Par contre, les hématies A faible (A3 et A4) paraissent inaccessibles.

## III. — LES MODES D'APPARITION DES ANTICORPS IMMUNS

Les anticorps immuns paraissant les seuls responsables, il est justifié de préciser leur mode d'apparition, leur durée de survie dans l'organisme afin de pouvoir déceler assez tôt les donneurs universels dangereux.

Les premiers travaux sont ceux de E. Balgairies et L. Christiaens [7], en 1937. Etudiant, en effet, le titre des anticorps anti-A et anti-B chez 47 sujets soumis à la vaccination par le vaccin triple associé D T T A B, ils constatent que le titre des anticorps augmente de façon très appréciable chez les sujets de groupe O (chez les 28 sujets O, le titre l'anti-A est supérieur à 512, atteignant dans 5 cas 8.192). L'anti-B présente un taux toujours plus faible que l'anti-A. Si le taux de l'anticorps anti-A est très élevé chez les sujets B, l'anticorps anti-B garde un titre normal chez lès sujets A. Ainsi, il semble bien que ce soit surtout l'agglutinine anti-A qui soit influencée par la vaccination, l'augmentation du taux de l'agglutinine anti-B serait due au fait que, chez les sujets O, l'anticorps immun développé aurait une double potentialité anti-A+B. Des études plus récentes ont vérifié cette hypothèse.

Puis, en 1938, les mêmes auteurs [8] précisent ces données : le titre des anticorps diminue progressivement pour se stabiliser vers le sixième mois. La pente du titre des anti-B chez les sujets O est plus forte que celle des anti-A. Enfin, chez les sujets A témoins, il n'y a aucune variation significative du titre des anticorps anti-B. Ils concluent à l'analogie de ce qui est observé à propos des anticorps antityphiques. Leurs observations très intéressantes restent la base de nos connaissances ; malheureusement, les titrages n'ayant été faits qu'en milieu salin, elles restent incomplètes.

Poussant l'analyse plus loin, ils purent démontrer la

responsabilité, dans le vaccin triple associé, des anatoxines diphtériques et tétaniques [9] : seules les vaccinations par anatoxine provoquent l'augmentation du titre des anticorps ; la vaccination par le vaccin TAB est inactive. Enfin, l'anatoxine diphtérique a une action plus prononcée que l'anatoxine tétanique.

En 1947, J. Moullec [46] reprend cette étude ; K. Landsteiner et R. A. Harte [38], ayant démontré la présence de substance A dans la panse de porc, il se demande si ce n'est pas le milieu de culture ayant servi à la préparation des anatoxines qui serait à l'origine de l'immunisation. Il étudie par des épreuves d'absorption la teneur en substance A des différents bouillons de culture utilisés et des anatoxines de différentes natures. Il constate que les bouillons de culture préparés avec de la panse de porc sont riches en substance A, ceux préparés à partir de viande traitée par papaïne, pauvres. De même, les anatoxines correspondantes contiennent, l'une beaucoup de substance A, l'autre à peu près pas.

J. Dausset et G. Vidal [21] confirment ces faits et montrent de plus que la pepsine non purifiée est également riche en substance A.

Enfin, R. André, B. Dreyfus, Ch. Salmon et R. Malassenet [3, 4, 5], dans une étude plus générale, montrent qu'à côté des anatoxines tétaniques et diphtériques, l'immunisation peut se faire par l'intermédiaire d'autres substances. Ils rapportent notamment l'observation d'un accident hémolytique survenu après injection de sang d'un donneur sensibilisé par un sérum antitétanique purifié : des épreuves d'absorption permettent de montrer que le facteur immunisant est la pepsine ayant servi à la purification du sérum et non le sérum de cheval lui-même.

Ils montrent, enfin, que tout produit médicamenteux préparé au moyen de panse de porc est capable de provoquer de telles immunisations : préparations pour traitement d'ulcères gastro-duodénaux, préparations antianémiques contenant le facteur intrinsèque, etc...

Ces différentes expériences ne sauraient faire oublier que les règles générales de l'incompatibilité sanguine doivent être respectées, c'est-à-dire que toute injection de substance A ou B dans l'organisme peut permettre l'immunisation du receveur non isogroupe : ainsi, l'hémothérapie intramusculaire non spécifique a une grosse responsabilité dans l'apparition des anticorps. L'injection de substance de Witebsky permet d'obtenir de bonnes immunisations artificielles, propriétés utilisées pour la fabrication des sérums tests. Il en est de même pour les injections de sérum ou de plasma humain et l'emploi de plus en plus généralisé de plasma non isogroupe risque d'augmenter la proportion des sujets artificiellement immunisés. Enfin, il ne faut pas oublier le rôle des grossesses hétérospécifiques dans le système ABO qui risquent de provoquer des immunisations régulièrement entretenues.

Si le mode d'immunisation des sujets O est maintenant connu, par contre la durée de survie des anticorps immuns est moins bien établie. Nous avons vu que E. Balgairies et L. Christiaens [9] pensaient qu'après le sixième mois le titre des anticorps était stabilisé, mais ils ne connaissaient pas alors les anticorps immuns. J. Dausset et G. Vidal [21], d'après leurs observations, concluent que « la période où les anticorps incomplets ont une action hémolytique brutale est assez limitée dans le temps, tous les accidents sévères se sont produits moins de trois mois après la dernière injection vaccinale. Les accidents les plus graves correspondent aux vaccinations les plus récentes. »

Mais il n'y a eu jusqu'à présent aucune étude d'ensemble sur l'évolution de ces anticorps d'après les techniques *in vitro*. Il est donc possible que l'on ait deux périodes : celle pendant laquelle existe un titre élevé d'hémolysines et qui correspond à celle des accidents aigus, brutaux, et une période pendant laquelle ne persistent plus que des

anticorps immuns agglutinants : ils ne seraient pas capables de provoquer des chocs graves, mais peut-être des accidents mineurs, bien souvent passés inaperçus. C'est à peu près à cette conclusion qu'arrivait Dausset.

Une dernière question peut se poser, en marge de ces études : pourquoi les agglutinines naturelles et immunes sont-elles si différentes ? Il n'est pas possible de répondre de façon sûre à cette question, mais il est à remarquer que tous les facteurs présidant à la formation d'anticorps immuns anti-A ou anti-B reconnus jusqu'à ce jour ont été des injections parentérales de produits contenant de la substance A ou B. On peut alors se demander si ce n'est pas la voie d'introduction qui interviendrait dans la détermination de la formation de ces anticorps.

## IV. — LA PRÉVENTION DES ACCIDENTS

### A. — Neutralisation des anticorps

Dès les premiers accidents par « donneurs universels dangereux », les moyens de prévention furent recherchés. On pensa que la neutralisation des agglutinines permettrait de ramener leur titre à un chiffre à peu près normal et qu'il suffirait de n'injecter aux sujets non groupés que du sang ayant été additionné de substances de groupe.

Malheureusement, nous avons vu que ces substances n'adsorbent que très incomplètement les anticorps immuns (Ch. Salmon et R. Malassenet [59]). Certes, hémolysines et opsonines sont neutralisées, par contre, les agglutinines persistent. De plus, le complexe anticorps-substances de groupe se dissocie secondairement dans l'organisme, avec pour corrolaire la possibilité d'action des anticorps libérés (anémie hémolytique tardive, s'il s'agit de sujets A, ou AB, ou B), et si le sujet est O, A ou AB, d'apparition d'agglutinines immunes (suivant les cas anti-A+B, anti-B, ou anti-A).

Les travaux de L. H. Tisdall, D. H. Garland et A. S. Wiener [67], mettent bien ces faits en évidence : injectant à des volontaires A du plasma présentant des titres élevés d'agglutinines et faisant quelques contrôles, ils constatent que le plasma non neutralisé donne toujours lieu à des réactions transfusionnelles dès les 25 premiers centimètres cubes, que, par contre, après neutralisation, ces réactions n'apparaissent pas. Mais sur les 12 sujets ayant reçu du plasma neutralisé, 6 présentent une augmentation importante du chiffre de leur bilirubine sérique et les 6 autres une diminution du nombre des hématies. De plus, vers le quatrième ou cinquième jour apparaissent dans 5 cas des signes d'hémolyse, mais sans accident clinique grave. Par ailleurs, le caractère sécréteur de certains receveurs n'entrave nullement les réactions. Enfin, chez ces receveurs A, le titre des anti-B se montre être six fois plus fort après l'injection de ces plasmas neutralisés qu'avant.

### B. — Détection des anticorps dangereux

La neutralisation des anticorps dangereux n'étant pas possible, il est donc prudent de déceler les « donneurs dangereux » afin de ne transfuser leur sang qu'à des sujets de même groupe qu'eux.

Après les expériences de E. Balgairies et L. Christiaens et les observations de nombreux auteurs, on put penser que le titrage seul des agglutinines permettait une sécurité suffisante. Malheureusement, le taux limite était toujours difficile à fixer : 1/10 pour P. Levine et J. Mabee [40], A. F. Coca et H. Klein [17] (tests faits en tube avec une suspension globulaire de 25 p. 100) ; 1/16 pour J. C. Hesse [32] (tests faits sur lame, l'agglutination devant avoir lieu en quatre minutes) ; 1/200 pour L. M. H. Tisdall [67] ; 1/512 pour E. F. Aubert [6] ; 1/640 pour D. M. Ervin [27] ; 1/1.024 pour M. Muller et E. Balgairies [50] (tests faits en tube avec une suspension globulaire de 2,5 à 5 p. 100),

paraissaient des taux limites raisonnables. Mais ces titres étaient établis en milieu salin et si, dans la plupart des cas, ils sont suffisants, il faut reconnaître qu'ils restent imprécis et qu'ils ne donnent pas toute satisfaction.

R. André, B. Dreyfus et Ch. Salmon [3] signalent notamment le cas de sérum présentant un titre d'anticorps actifs en milieu salin, à une dilution inférieure à 1/128, et actifs en milieu sérique à un taux dangereux. Dans l'observation de N. C. Klendshoj et C. Mc Neil [37], le titre de l'anticorps anti-A est de 128 et celui de l'anticorps anti-B de 64.

La connaissance des anticorps immuns permit de mieux serrer le problème, mais là encore, un certain nombre de techniques différentes furent proposées :

1° *Titrage différentiel en milieu salin et colloïdal,* à température du laboratoire ou à 37° C : tout sujet présentant un anticorps plus actif en milieu colloïdal qu'en milieu salin doit être écarté (observations de R. Israël [33], R. André, B. Dreyfus et Ch. Salmon [1]).

2° *Test de neutralisation ou de destruction de l'anticorps.* — On peut aussi avoir recours à la deuxième propriété des anticorps immuns : leur stabilité à 70°. Mais, là encore, la destruction par la chaleur des agglutinines naturelles doit être suivie d'un dosage à 37°. De même pour l'adsorption par les substances de groupe.

Dans ce groupe de techniques, il en est une cependant qui présente un certain intérêt du fait de sa rigueur : dans un premier temps, les anticorps naturels sont neutralisés par les substances de groupe, et, dans un deuxième temps, les anticorps immuns sont décelés par technique de Coombs indirect. Cependant, si c'est là une technique précise ayant donné toute satisfaction à C. Conroy et ses collaborateurs [18], P. Jossa [34], D.M. Ervin [27], J. J. Van Loghem [42], G. M. Rasmussen [56], il est à remarquer la complexité du test qui en fait difficilement un test de routine pour tout centre de transfusion.

3° *C'est pour cela qu'un autre test prend toute sa valeur,* et tend actuellement à être adopté par tous les laboratoires de transfusion. Nous avons vu que les anticorps immuns présentant un titre élevé étaient accompagnés d'une hémolysine. D'autre part, L. H. Tisdall remarque que seuls les plasmas présentant des hémolysines provoquent des réactions immédiates. La recherche de ces hémolysines permet donc la détection des anticorps dangereux. Une assez longue expérience a montré que si on éliminait ainsi un certain nombre de donneurs sans danger, on éliminait également, à coup sûr, tous les donneurs dangereux. Plusieurs techniques pratiques ont été décrites, que nous résumerons ici, vu leur importance.

*a*) La technique la plus simple utilise le sérum natif : dans un tube à hémolyse, on place 2 volumes de ce sérum et 1 volume de suspension globulaire (A ou B) à 10 p. 100 en solution de ClNa à 9 p. 1.000. Après incubation de trente minutes à 37° au bain-marie, on pratique une centrifugation qui permet ensuite l'appréciation de l'hémolyse et de son degré.

Cette technique simple a l'inconvénient de ne pas tenir compte du taux de complément du sérum à tester. On peut y suppléer partiellement en ajoutant à la réaction un volume de complément de cobaye convenablement dilué. Les sérums donnant une hémolyse totale doivent être considérés comme des « donneurs dangereux ».

Dans une étude critique des techniques de recherche des hémolysines, R. André, B. Dreyfus et Ch. Salmon [3] remarquèrent que cette dernière technique éliminait 17 % des donneurs universels. Ainsi, en quatre ans, ils n'observèrent aucun accident sur 20.000 transfusions de sang O chez des sujets A ou AB. Par contre, le flacon d'un sujet ayant été détecté comme dangereux fut transfusé, malgré leur avis, à des sujets A et provoqua des accidents. Sur 208 sérums, capables d'hémolyser les cellules A dans ces conditions, 40 montrèrent une absorption totale de leur

anticorps par les substances de groupe ; 137 présentaient un titre faible en milieu colloïdal après absorption et 31 seulement présentaient un titre supérieur ou égal à 1/128 dans ces mêmes conditions. Ainsi, mirent-ils au point une technique plus précise, utilisant le sérum à tester chauffé, puis recomplémenté par un sérum ne contenant ni anticorps anti-A, ni substance A, et des globules A1. Cette technique leur permit de porter le nombre des donneurs véritablement dangereux à 7 % seulement, tout en gardant une sensibilité suffisante. D'ailleurs, les dosages comparatifs des hémolysines et des agglutinines immunes leur donnèrent des résultats parallèles.

*b*) Dans cette technique, on utilise un sérum chauffé à 56° pendant vingt minutes. Puis celui-ci est recomplémenté par le mélange d'un sérum humain frais, isogroupe aux globules et dont le titre de complément a été déterminé à l'avance.

On procède alors de la façon suivante : dans un tube à hémolyse, on place 2 volumes de sérum à examiner décomplémenté, 2 volumes du sérum humain apportant le complément et 1 volume de la suspension globulaire (A1 ou B) à 10 p. 100 en milieu salin. Après incubation de trente minutes au bain-marie à 37°, on agite le tube, puis on le centrifuge. L'hémolyse et son intensité sont alors facilement appréciées d'après la coloration du surnageant et l'importance du culot globulaire. Tous les sérums donnant une hémolyse nette, même non totale, sont considérés comme donneurs dangereux.

*c*) P. Baumann [10] propose une technique encore plus simple qui peut être utilisée en cas d'urgence, au lit du malade, mais qu'il nous paraît dangereux d'adopter dans un centre de transfusion normalement équipé. Etudiant le sérum d'un donneur universel dangereux, Baumann constate que, suivant la quantité des hématies mises en contact du sérum, il survient une agglutination (beaucoup d'hématies) ou une lyse (peu d'hématies). Il admet que

ce phénomène est dû à la présence dans le sérum étudié d'anticorps bloquants et d'hémolysines actives sur les hématies non agglutinées. Par contre, un sérum de donneur universel normal provoque toujours une agglutination, quelle que soit la quantité d'hématies mises à son contact.

Ainsi, place-t-il sur une lame une goutte de sérum à tester et une goutte de suspension rosée d'hématies A1 ou B en milieu sérique. Si à la quatrième minute après le mélange et l'agitation à 37° il n'y a pas d'agglutination, mais au contraire un début d'hémolyse ou s'il y a une hémolyse complète, le test est considéré comme positif et le donneur considéré comme dangereux pour le groupe correspondant aux globules testés.

## V. — CONCLUSION

Tels sont les problèmes théoriques et pratiques posés par les « donneurs universels dangereux ». Le fait principal ressortant de cette étude est la difficulté d'établir, de façon absolument nette, quel est le donneur universel dangereux. On n'arrive qu'à une approximation.

D'après le titrage des agglutinines en milieu salin, R. Baylet [34] a constaté que, si l'on retient le titre de 1/256 comme titre maximum, le taux des sangs éliminés est de 15 à 20 p. 100 ; que si ce titre maximum est poussé à 1/512, 5 à 6 p. 100 seulement sont éliminés. Mais on a vu les limites de la méthode. Ainsi, la recherche des anticorps immuns est bien plus fidèle ; les dosages différentiels sont longs et il est à remarquer que, sur 200 sérums, R. Baylet [13] n'a trouvé que 3 fois un titre nettement plus élevé en milieu colloïdal qu'en milieu salin. Par contre, faisant des tests de Coombs indirects après neutralisation des anticorps naturels par les substances de groupe, G. M. Rasmussen, L. Sauter et E. Marceau [56] peuvent éliminer 49 donneurs sur 112 examinés. Les tests de

Coombs étaient positifs 23 fois sur les globules A1, 16 fois sur les globules A2 et 10 fois seulement sur les globules O.

Enfin, la recherche des hémolysines, si elle est beaucoup plus simple et si elle possède une valeur pratique considérable, risque de faire éliminer un certain nombre de sujets non dangereux. En effet, il est bien difficile d'établir la limite entre une hémolyse pathologique et une hémolyse physiologique. Ainsi, J. M. Gardner et B. H. Tovey [29], testant ces hémolysines vingt-quatre heures après les prélèvements, chez 960 sujets, constatent dans 185 cas (9,4 %) une hémolysine anti-A et anti-B forte. 10 % des sérums contenant une telle hémolysine possédaient des anticorps immuns anti-A de titre égal ou supérieur à 1/16. Enfin, 772 sérums O ne possédaient pas d'hémolysine, ils ne contenaient non plus aucun anticorps immun.

Dans leur étude comparative, examinant le comportement des anticorps avant et après vaccination, C. Conroy et ses collaborateurs [18] constatent chez 22 civils n'ayant reçu aucune vaccination depuis dix ans, 5 hémolysines anti-A1 (23 %), 2 hémolysines anti-A2 et aucune anti-B. De plus, dans aucun de ces cas, la force de l'hémolyse n'était supérieure à 50 %.

Ainsi, le problème des « donneurs universels » est actuellement résolu pratiquement ; il n'en subsiste pas moins de nombreuses imprécisions, surtout dans les limites existant entre donneurs dangereux et non dangereux. Ceci n'a aucune importante immédiate, les chocs hémolytiques graves pouvant être évités, mais il est possible que ceci influe sur l'avenir des sujets transfusés.

# CHAPITRE II

## LES DONNEURS UNIVERSELS NON DANGEREUX

Au cours du chapitre précédent, nous avons vu que les accidents hémolytiques secondaires à des transfusions de sang de donneur universel dangereux étaient dus à des anticorps immuns dont la formation aurait été provoquée par l'injection de diverses substances contenant les antigènes A ou B. Cependant, l'influence des agglutinines naturelles chez un receveur A, B ou AB a été moins bien étudiée. Dans ce deuxième chapitre, nous essayerons de faire l'analyse des différents travaux qui ont été faits à ce sujet et d'en tirer des conclusions les plus fermes possibles sur l'inocuité ou la nocivité des transfusions de sang de donneurs universels à des receveurs de tout groupe.

### I. — ÉTUDES THÉORIQUES

P. Moureau [47], en 1945, fait une étude assez complète des titres d'agglutinines anti-A et anti-B chez un certain nombre de donneurs O, du devenir de ces agglutinines au contact des différents extraits d'organes ou de muscle, et en conclut que les accidents par donneurs universels dangereux n'existent pas. Ces études méritent d'être reprises un peu en détail.

P. Moureau et Cotteur rapportent, au IIe Congrès International de Transfusion Sanguine, l'expérimentation suivante :

1° Chez 8 sujets de groupe A, ils injectent du sang de groupe O en quantités suffisantes pour que, d'après le calcul théorique, le taux des agglutinines anti-A chez le receveur soit de 1/4 à 1/32, juste après la transfusion, si seul intervient dans la disparition de celles-ci l'effet de dilution. Or, dans aucun cas, ils n'observent ni agglutination des hématies du receveur, ni agglutinines libres dans leur sérum.

Ils préparent alors, à partir d'organes de sujets sécréteurs ou non sécréteurs, des extraits d'organes et des extraits musculaires, de telle sorte qu'il n'y ait plus ni plasma, ni hématies, ni substances étrangères à leur niveau.

Ils constatent que la fixation de l'anticorps se fait en dix minutes, que les extraits d'organes aient été préparés à partir d'un sujet sécréteur ou non sécréteur. La comparaison de la capacité d'absorption des différentes préparations leur permet d'établir que l'ensemble des organes du corps est capable de fixer seize fois plus d'anticorps que le nombre total des hématies. Calculant les effets, chez un receveur A, de 500 $cm^3$ de sang O dont le taux d'anticorps anti-A est de 1/4.000, ils établissent que le simple effet de dilution ramène ce taux à 1/400, que l'absorption sur les organes entraîne une nouvelle chute du taux à 1/25. Or, ce taux n'est capable de provoquer une agglutination des hématies chez le receveur que si le nombre des globules rouges de celui-ci est de 250.000 par $mm^3$, cas tout à fait exceptionnel. Il est à noter, cependant, que ces travaux s'adressent à un anticorps immun hétérologue (sérum de lapin immunisé au moyen d'hématies humaines de groupe A), ce qui enlève une partie de la valeur de leurs conclusions.

De plus, il ne s'agit là que de considérations théoriques.

Reprenant son étude sur 20 sujets A ayant reçu du sang O dont le titre des agglutinines anti-A était supérieur ou égal à 1/1.028, P. Moureau [47] ne constate aucun accident clinique immédiat et dans les suites, ni albuminurie, ni hémoglobinurie. Il en conclut : « à notre avis et d'après notre expérience personnelle, *il n'y a pas de donneurs universels dangereux par leurs agglutinines anti-A et anti-B* ».

Cependant, dans le même article, P. Moureau signale, à propos des accidents par injections de plasma, que, dans un tiers des cas où ce plasma était préparé de façon correcte, survenaient des réactions qui étaient dues « à son avis » à *des incompatibilités immunologiques*. Toutefois, il ne précise pas plus sa pensée.

T. Putkonen [54], de son côté, démontre que l'endothélium vasculaire est, lui aussi, capable de fixer les anticorps anti-A et anti-B chez les sujets A, B et AB. Enfin, l'action neutralisante des antigènes solubles libres dans le plasma a également été invoquée dans le mécanisme de fixation de ces anticorps.

Or, ces conclusions sont assez en contradiction avec les travaux que nous avons analysés au cours du chapitre précédent et de tout un ensemble d'autres travaux. D'où vient cette discordance d'opinions ? C'est ce que nous essayerons de déceler dans une première partie de ce chapitre.

## II. — LES CONSTATATIONS *IN VIVO*

Les expériences de H. P. Robert, P. H. Bonnel et H. Perrot, en 1948 [57], utilisèrent des sangs O dont les titres d'anti-A étaient de l'ordre de 256, ceux d'anti-B de l'ordre de 128, de telle sorte qu'on peut penser raisonnablement qu'il s'agissait bien de donneurs universels non dangereux. Or leurs constatations sont suffisamment inté-

ressantes pour que nous reproduisions un peu en détail leur expérimentation :

Chez un sujet sain de groupe A Rh + est pratiquée une transfusion de 50 $cm^3$ de sang O. Une veine sans collatérale est repérée à l'avant-bras et l'injection est faite près du poignet, de telle sorte que cette même veine puisse être ponctionnée plus haut. Deux trocarts sont placés à 10 cm et 20 cm en aval du point d'injection. La transfusion est poussée rapidement ; les 50 $cm^3$ sont injectés en une minute de façon à assurer une proportion importante de sang étranger dans la veine du receveur. Toutes les douze secondes, on prélève à chaque trocart une goutte de sang recueillie sur citrate de soude, quelques centimètres cube de sang qu'on laisse coaguler. Dans les premiers tubes, on cherche au microscope les agglutinations ; dans les seconds, on dose les agglutinines anti-A et anti-B. Des échantillons sont prélevés avant et après la transfusion chez le donneur et le receveur pour s'assurer du taux de leurs isoagglutinines et de l'absence d'agglutination spontanée. Toutes ces expériences ont donné des résultats concordants, montrant ceci :

1° Le taux de l'agglutinine étrangère baisse rapidement à mesure que le sang injecté parcourt la veine. On retrouve peu ou pas d'anticorps après un trajet veineux de 10 cm ; plus du tout après un trajet de 20 cm.

2° Le taux de l'agglutinine anti-B, qui s'est élevé en proportion de son titre chez le donneur, baisse parallèlement.

3° On trouve constamment des agglutinats en aval du point d'injection pendant toute la durée de la transfusion.

4° Les modifications sanguines sont semblables du début à la fin de la transfusion, même si la quantité injectée varie.

5° Cependant, aucun accident cliniquement décelable ne fut observé chez les receveurs.

6° L'agglutination constatée s'accompagne d'une certaine hémolyse.

Un deuxième travail intéressant est celui de M. Willeneger [69] en langue allemande.

Il injecte à des receveurs A de petites quantités de sang O et fait des prélèvements au-dessus du point d'injection, au niveau de la veine homologue opposée et dans les capillaires du lobule de l'oreille, afin d'étudier l'agglutination des hématies à ces différents niveaux. En effet, les méthodes habituelles de dosage de l'hémoglobine libérée ont une sensibilité insuffisante pour apprécier l'hémolyse car le taux d'hémoglobine libérée est trop faible. Sur 60 cas de sujets transfusés avec du sang O, il observe :

— Dans 47 cas, une agglutination dans la veine de perfusion, dans la veine opposée et dans les capillaires du lobule de l'oreille, le taux d'anticorps injectés permettant une telle constatation étant de 1/320 ;

— Dans 7 cas, une hémolyse faible survient ;

— Dans aucun cas, le facteur sécréteur du receveur n'a paru avoir d'influence.

Surtout, il remarque que l'agglutination intravasculaire se modifie parallèlement au titre des agglutinines. Pour le démontrer, il fait varier le taux des anticorps au niveau de la veine d'injection grâce à deux artifices astucieux : modification de la vitesse d'injection et action de vasodilatateurs qui, à vitesse de perfusion constante, permettent de faire varier le rapport quantitatif des deux sangs. Il montre ainsi qu'il faut un certain rapport entre la quantité du sang du donneur et du sang du receveur pour que l'agglutination soit visible.

## III. — LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les recherches expérimentales *in vitro* expliquent ces faits et tendent à montrer que les mécanismes intervenant *in vivo* dans la neutralisation des anticorps injectés sont plus complexes.

1° M. P. Robert et coll. [57] confirment l'action absorbante du plasma vis-à-vis des anticorps. Ils mettent en contact le plasma provenant de 20 $cm^3$ de sang A prélevé sur oxalate avec une quantité égale de plasma O ayant un titre d'anti-A de 64 et un titre d'anti-B égal, puis font des titrages de ces anticorps et constatent que : à la trentième minute, le taux d'anti-A n'est plus que de 1/16 ; à la soixantième minute, il n'est plus que de 1/8. Par contre, le taux d'anti-B ne varie pas pendant tout le temps de l'expérience.

2° Surtout importante apparaît la notion *d'avidité* des antigènes vis-à-vis de l'anticorps correspondant. Celle-ci se traduit par la rapidité de la fixation de ces agglutinines sur les antigènes, maxima pour les hématies, minima pour le plasma. S. Lewi [41] donne les chiffres suivants : à température du laboratoire, les hématies fixent les agglutinines en une minute, la salive en sept à neuf minutes, le plasma en dix à onze minutes. Les variations de température n'ont que peu d'effet. Par contre, la quantité d'antigène présent influe sur la vitesse de fixation des anticorps.

La fixation est plus rapide sur l'antigène cellulaire que sur l'antigène soluble, comme le montre l'agglutination des hématies dans les expériences où une dose d'anticorps est mise en présence d'une quantité égale d'antigène cellulaire et d'antigène soluble, chacune suffisante pour la neutralisation de l'anticorps, la lecture étant faite une minute après la mise en contact de ces deux facteurs. Il faut six fois plus d'antigène soluble que d'antigène cellulaire pour avoir une fixation première sur celui-là. Dans les conditions normales, la substance A ou B libre dans le plasma est donc insuffisante pour empêcher la fixation de l'agglutinine sur les hématies.

3° A leur entrée dans la circulation, les anticorps sont en contact avant tout avec les hématies et le plasma. Ainsi, les hématies qui ont l'avidité maxima fixent-elles logiquement les anticorps. Mais il est possible que, secondaire-

ment, le complexe formé soit dissocié avant que la destruction cellulaire intravasculaire ou simplement intratissulaire ait eu lieu.

S. Lewi montre, en effet [41], que l'addition d'un excès d'antigène, après fixation de l'anticorps sur les globules (cette fixation étant visible par l'agglutination des cellules), est suivie de la libération d'une partie des anticorps qui se fixent alors sur l'antigène libre. Pour un apport suffisant de globules, que cet auteur a pu évaluer à 4 ou 8 fois la dose minima d'antigène assurant la fixation totale de l'anticorps, toute agglutination des hématies a totalement disparu à la quarante-cinquième minute, et ceci aussi bien à 10° qu'à 37° et même 40°.

Mais plus intéressant est le fait que, si au lieu d'antigène globulaire, on ajoute un antigène salivaire hydrosoluble, la dose nécessaire pour faire diminuer l'agglutination des hématies n'est plus de 4 à 5 fois la dose minima assurant la fixation de l'anticorps, mais 100 à 128 fois cette dose, et encore le phénomène ne se produit-il plus qu'à 37°. Quant au facteur sécréteur, il semble intervenir peu dans les cas habituels de l'injection de faibles quantités de sang, les antigènes présents étant de toute façon suffisants à la neutralisation de l'anticorps.

En conclusion, d'après ces études, on peut admettre le schéma suivant : lors de l'introduction de l'anticorps dans les vaisseaux, celui-ci se fixe sur les hématies et une agglutination apparaît. Mais le plus souvent, le brassage du sang entraîne la répartition sur toutes les cellules de l'anticorps, l'agglutination se défait et la destruction cellulaire est très faible.

Si la proportion d'anticorps augmente (injection de grandes quantités de sang), ces mécanismes peuvent être dépassés et, à ce moment, il se produit soit une destruction cellulaire, soit une fixation des anticorps sur les antigènes tissulaires ou plasmatiques. C'est ce deuxième point que veulent préciser les études cliniques.

## IV. — LES ÉTUDES CLINIQUES

Les difficultés déjà rencontrées dans l'interprétation des études expérimentales se retrouvent ici ; la différence n'est pas clairement faite entre les anticorps naturels et les anticorps immuns.

R. V. Ebert et J. C. P. Emerson [24] constatèrent une réaction hémolytique après des injections de plasma contenant des agglutinines anti-A et anti-B à des taux variables. Mais il semble bien qu'il se soit agi là d'anticorps immuns, car dans les trois accidents un peu importants, le plasma injecté possédait un anticorps de titre égal à 500. Ils observaient une destruction des hématies du malade avec une hémoglobinurie, une augmentation de la bilirubine sérique, une diminution de leur résistance osmotique dont la durée était d'autant plus grande que les injections de plasma étaient répétées.

H. G. Keitel et J. Wich [36], en 1954, observent, chez des enfants A1 ou A1B traités par du plasma de la Croix Rouge Américaine, 5 cas d'hémolyse sur 21 traités. Les 5 enfants guérissent par des injections de sang isogroupe. Là encore, la gravité de l'hémolyse est fonction des doses de plasma injectées, mais, d'après le détail de leurs travaux, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit vraiment d'agglutinines naturelles ou d'agglutinines immunes. L. Eckmann [25] fait des constatations analogues.

Surtout intéressant est le travail de J. Rutzky, F. L. Cohen et W. W. Zuelzer [58], qui constatent un accident hémolytique survenu chez un hémophile de quatre ans et demi, le quatrième jour d'un traitement par injection quotidienne de plasma. Ils entreprennent alors une étude plus complète de l'action de quantités importantes de plasma, chez des sujets de groupes variables. Ils font ainsi état de 5 autres observations, montrant que les agglutinines naturelles à un taux un peu élevé peuvent provoquer des accidents hémolytiques.

L'étude des agglutinines présentes dans les pools de plasma utilisé fut faite en milieu salin et colloïdal, par test de Coombs indirect après neutralisation par substance de Witebsky. Dans un seul cas, un anticorps immun fut trouvé. Dans les autres pools plasmatiques, le titre des agglutinines était variable, de 1/16 à 1/128. Par contre, les auteurs ne se sont pas attachés aux résultats des expériences faites pour détecter les facteurs hémolytiques en présence de complément, du fait de l'action anticomplémentaire des anticoagulants.

Les trois malades qui présentèrent des accidents étaient de groupe A1 et tous trois du type sécréteur. Dans aucun cas il n'y eut de choc lors de l'injection, mais toujours ce fut vers le troisième ou cinquième jour du traitement, comportant des injections quotidiennes, qu'apparaissait une chute du taux de l'hémoglobine traduisant une anémie hémolytique typique. En effet, les examens révélèrent une sphérocytose, une augmentation du taux des réticulocytes, une diminution de la résistance osmotique et, dans les deux cas, un ictère et une splénomégalie. Les signes s'accusèrent avec la répétition des doses de plasma et guérirent par injection de sang isogroupe. Dans aucun cas ne fut observée d'hémoglobinurie.

Ainsi, la symptomatologie est superposable avec celle observée lors des accidents tardifs dus à l'injection de sang de donneurs universels dangereux. Seule, la gravité de la maladie diffère : sérieuse dans les cas des donneurs universels dangereux, bénigne dans les autres.

Mais le travail de Rutzky précise un certain nombre de points importants :

1° Le test de Coombs devient positif, faiblement, mais de la même façon que lors des maladies hémolytiques du nouveau-né par incompatibilité ABO. Ceci montre bien que la différence établie entre anticorps naturels et immuns, *in vitro*, ne correspond que partiellement à la réalité ou que ces anticorps sont capables de subir quelques modifications *in vivo*.

2° La durée des troubles est assez variable, mais l'action des anticorps semble assez longue puisque, dans un des cas rapportés par les auteurs, la résistance osmotique était encore diminuée chez le receveur au vingt et unième jour après arrêt des injections de plasma.

3° Le facteur sécréteur est insuffisant pour protéger le receveur contre l'action des agglutinines naturelles. Si on rapproche ce fait de la fréquence des accidents chez les sujets A1, on est bien obligé de reconnaître que les études faites sur l'avidité des antigènes et les déductions théoriques qui en ont été tirées trouvent leur application pratique.

4° Rutzky et ses collaborateurs montrent que le taux de 1/16 paraît être le taux limite de sécurité pour l'utilisation des plasmas non isogroupes. En effet, dans aucun cas, des plasmas présentant un taux d'agglutinines anti-A inférieur ou égal à 1/16 n'ont provoqué d'accident clinique. Par contre, la perfusion quotidienne d'un plasma ayant un taux d'anti-A1 égal à 1/32 provoqua un accident hémolytique au septième jour, celle d'un plasma titrant 1/64, le même phénomène dès le quatrième jour. Peut-être ceci peut-il permettre d'expliquer plusieurs faits : la rareté des accidents chez le sujet de groupe B, le taux des anti-B étant toujours plus faible que celui des anti-A, la possibilité des accidents dès le premier ou le deuxième jour chez les sujets recevant de grandes quantités de plasma, même si leur titre d'agglutinine est bas. Il suffit que les quantités injectées soient suffisantes.

5° Enfin, il est à noter que la neutralisation des anticorps par les substances de groupe est illusoire : dans un cas, en effet, le taux des anticorps anti-A naturels est ramené à 1/16, puis le plasma est injecté au malade : il se produit alors un accident hémolytique.

Pour mieux illustrer ces données, il nous semble opportun de rapporter les observations faites sur le deuxième malade étudié par les auteurs.

L'enfant D. G... est un jeune hémophile de groupe sanguin A1. Il reçoit, lors d'un accident hémorragique, 2 litres de plasma provenant de six pools différents et en l'espace de cinq jours. Quatre des plasmas étudiés montrèrent des agglutinines titrant de 1/64 à 1/128. Au sixième jour de l'hospitalisation, le taux d'hémoglobine accuse une chute à 6 g, malgré l'arrêt des hémorragies ; une augmentation de la bilirubine sérique survient au neuvième jour, bien que l'enfant reste anictérique. Surtout, le taux des réticulocytes monte à 26,2 p. 100, la résistance osmotique est diminuée, la sphérocytose est nette et le test de Coombs, antérieurement négatif, devient faiblement positif ; les anticorps anti-A1 sont alors présents dans le sérum du malade. Après la cessation du traitement, les signes persistent quelque temps.

Un mois et demi plus tard, cet enfant est à nouveau traité par l'injection de 1.800 $cm^3$ d'un plasma ayant un titre d'anti-A de 1/16 seulement. Il n'y a alors aucun accident clinique, mais seulement une légère diminution de la résistance osmotique et une sphérocytose faible. Enfin, deux mois et demi plus tard, une nouvelle observation est faite. Le même malade est traité par l'injection en cinq jours d'une quantité égale de plasma dont le titre d'anti-A a été ramené de 1/512 à 1/16 par adjonction de substance de Witebsky. Tous les tests biologiques étaient normaux avant le traitement. Or, un accident hémolytique survient, identique à celui observé lors de la première hospitalisation ; il s'y associe une sphérocytose marquée, une diminution importante de la résistance osmotique et le taux d'hémoglobine tombe à 6 g. Le test de Coombs devient à nouveau positif et le taux des réticulocytes monte à 19,5 p. 100, celui de la bilirubine sérique à 1,35 mg, et une splénomégalie est observée. Lorsque le taux de l'hémoglobine est de 6 g, une transfusion de sang A2 est faite et bien supportée. Les anomalies disparaissent ensuite progressivement, la sphérocytose et la fragilité globulaire étant les deux signes les plus persistants.

Une autre expérience est assez éloquente bien que son interprétation ne semble pas avoir été toujours très claire : celle de W. H. Crosby et J. M. Akeroyd.

Pendant la guerre de Corée, la réanimation des blessés fut souvent menée au moyen de sang de donneurs universels prélevé à l'arrière des lignes de combat. Or, W. H. Crosby et J. M. Akeroyd [20] observèrent les faits suivants :

1° Des agglutinines anti-A et anti-B apparurent dans la circulation des receveurs, même de groupe A ou B. Ces agglutinines étaient certainement des agglutinines naturelles à optimum thermique bas, non accompagnées d'hémolysines. Le test de Coombs était constamment négatif.

2° Le taux de l'hémoglobine sérique était habituellement augmenté chez ces blessés, ce qui fut rapporté au choc opératoire.

3° Les agglutinines disparurent plus ou moins rapidement de la circulation, le facteur sécréteur ayant une grande importance dans la vitesse de leur disparition.

4° Une anémie survint habituellement lors de la convalescence, s'accompagnant de réticulocytose. Les numérations différentielles montrèrent alors une diminution paradoxale du pourcentage des globules du receveur.

5° Le groupage exact se montra souvent difficile chez ces malades et les accidents hémolytiques brutaux survinrent lors de l'injection de sang isogroupe.

En fait, ces résultats, dont certains paraissent paradoxaux à première vue, peuvent facilement s'expliquer après ce que nous avons vu dans les pages précédentes.

*a*) L'apparition des agglutinines naturelles ne saurait surprendre lorsqu'on regarde le tableau que les auteurs donnent à la page 109. En effet, les numérations différentielles faites montrent que, dans ces cas, la réanimation chirurgicale a réussi une exsanguino-transfusion totale ou subtotale. Ainsi, dans l'observation B (amputation bilatérale des jambes), les examens préopératoires montrent un taux d'hématies transfusées égal à 63 p. 100. Les examens postopératoires montrent que ce taux monte à 89 p. 100 juste après l'intervention, 98 p. 100 six heures

après et 100 p. 100 douze heures après. Ce n'est que le vingtième jour que le taux retombe à 80 p. 100.

De même dans l'observation L. (G. S. W. - section de l'artère fémorale), vingt-six heures après l'intervention, le taux des hématies transfusées dans la circulation du blessé est de 90 p. 100, le lendemain de 96 p. 100, le surlendemain de 98 p. 100 et le jour suivant de 100 p. 100 ; ce taux ne tombe à 85 p. 100 que seize jours plus tard.

*b*) La disparition plus ou moins rapide des agglutinines en fonction du facteur sécréteur donne lieu à une contradiction seulement apparente. Dans un certain nombre de cas, elles semblent avoir été fixées par les hématies secondairement détruites. Chez d'autres sujets, il n'existe pratiquement dans leur circulation que des hématies O, la compétition des antigènes ne peut jouer et les antigènes solubles et tissulaires ont toute faculté pour fixer les agglutinines.

*c*) L'augmentation du taux d'hémoglobine peut fort bien traduire une hémolyse fruste, d'autant plus qu'elle persiste plusieurs jours, bien que plus faible les jours suivant la transfusion.

*d*) L'action des agglutinines explique assez bien l'augmentation du pourcentage d'hématies étrangères le jour qui suit l'intervention, malgré l'absence de transfusion et l'anémie de la convalescence. D'ailleurs, malgré une réticulocytose supérieure à la normale, le pourcentage des cellules propres du receveur n'augmente pas de façon sensible. Crosby et Akeroyd admettent l'existence d'anticorps non décelables *in vitro*, mais on peut aussi bien admettre l'action des agglutinines naturelles fixées sur la moelle osseuse ou même fixées sur les antigènes solubles. Nous avons vu, en effet, la possibilité du transport des agglutinines de l'un à l'autre des antigènes (*cf.* les expériences de S. Lewi [41], p. 40).

*e*) Les difficultés de groupage de ces malades provien-

nent de la présence d'une grande quantité d'hématies O et d'agglutinines étrangères.

Enfin, la survenue d'accidents brutaux lors de l'injection de sang isogroupe à ces sujets semble avoir été mal interprétée. En effet, les accidents apparus sont des accidents d'hémolyse d'hématies A1 transfusées à des sujets A2 ; ces sujets n'avaient pas été capables de fixer les agglutinines naturelles anti-A1 qui furent les causes des accidents. Ceux-ci sont d'ailleurs connus depuis L. E. Young [72], et P. Cazal [14] en a rapporté un cas très intéressant que nous nous permettrons de rappeler.

En mars 1949, M. A... est hospitalisé dans un service chirurgical à l'occasion d'une hémorragie d'ulcère gastrique. Le groupage indique qu'il est du groupe A2 et ne possède aucune agglutinine irrégulière dans son sérum. Il reçoit une série de transfusions : le 5 mars, 200 cm³ de sang O ; le 7 mars, 200 cm³ de sang A1 ; le 8 mars, 1.000 cm³ de sang O ; le 14 mars, 500 cm³ de sang O ; le 17 mars, 500 cm³ de sang A1. Les trois transfusions de sang O se passent sans incident. Les transfusions de sang AI provoquent toutes deux de violentes réactions : douleurs lombaires et thoraciques, angoisse, vomissements bilieux, particulièrement violentes à la dernière transfusion. Un prélèvement de sang effectué le 17 mars, immédiatement avant la dernière transfusion, montre l'existence d'une agglutinine anti-A1, à un taux de 1/4.

Dans 4 autres cas sur 5 testés, Cazal et ses coll. [14] trouvent des agglutinines anti-A1 à des taux variables chez des receveurs A2 après transfusion de sang O. La durée de cette « immunisation passive » est en fait assez brève. Vingt-quatre à quarante-huit heures après la transfusion, P. Cazal ne retrouve plus trace d'agglutinine anti-A1, dans 4 autres cas sur 6. Chez le premier malade observé, cependant, le titre d'anti-A1 est encore de 1/4 au troisième jour après la transfusion de sang O. Chez le dernier malade, enfin, ayant reçu 2 litres de sang O, le taux de l'anti-A1 est encore de 1/2 le cinquième jour.

Ces observations montrent bien que les agglutinines anti-A1 apportées par le sang de donneurs universels, ne peuvent pas être fixées par un receveur A2.

Une transfusion ultérieure de sang A1 risque de provoquer des accidents. Cependant, la conclusion que tire Crosby des accidents observés, à savoir que les sujets doivent continuer à être transfusés avec du sang O, ne nous semble pas valable. En effet, les agglutinines naturelles apportées par les nouvelles transfusions vont continuer à agir sur les cellules du receveur. Si celui-ci présente une très forte proportion d'hématies O dans sa circulation, les anticorps se fixeront sur la moelle osseuse et les tissus. Il est probable que pourrait être réalisée ainsi une inhibition médullaire et peut-être même des troubles tissulaires. Si, au contraire, il reste suffisamment de cellules propres du receveur, celles-ci fixant les anticorps, l'anémie hémolytique qui s'ensuit ne peut être qu'entretenue, avec tous les risques que comporte une telle anémie. Ainsi, serait-il profitable de déterminer le groupe exact du malade. Si celui-ci ne peut être obtenu, la prudence voudrait que les transfusions ultérieures soient faites au moyen d'hématies O lavées (n'apportant ni agglutinogène, ni agglutinines étrangères), complétées si besoin est de perfusion de plasma libre de toute agglutinine (AB).

En conclusion, de l'analyse de ces différents travaux, il apparaît que l'utilisation de sang O pour les transfusions abondantes de sujets non groupés s'avère dangereuse, risquant d'entraîner des anémies hémolytiques, obligeant l'organisme à un travail supplémentaire et allongeant la période de convalescence.

# CHAPITRE III

## PERSPECTIVES NOUVELLES

Le problème immunologique est le seul qui semble avoir été, jusqu'à présent, bien étudié au cours des accidents transfusionnels. Cependant, plusieurs auteurs ont attiré l'attention sur la possibilité d'accidents hémorragiques après l'injection de quantités importantes de sang. On peut se demander si les transfusions de sang O faites à des sujets de groupes différents ne peuvent pas être un facteur favorisant les hémorragies.

### I. — LE TEMPS VASCULAIRE

Il n'existe actuellement aucun argument expérimental ni clinique permettant de conclure à la nocivité du sang O vis-à-vis des capillaires des sujets A, B ou AB. Seule une analogie avec ce qui se passe dans tous les conflits antigène-anticorps permet de supposer qu'une telle action existe. Mais il est probable qu'elle ne peut se manifester pleinement que lors du choc transfusionnel vrai.

### II. — LE TEMPS PLAQUETTAIRE

Les transfusions abondantes de sang faites au cours des hémorragies graves entraînent habituellement une chute du nombre des plaquettes et certains n'ont pas hésité à

voir là une des causes des difficultés d'hémostase. Mais ces accidents surviennent même après injections de sangs isogroupes et seraient curables par des transfusions plaquettaires (M. Stefanini, J. B. Mednicoff, L. Salomon et E. D. Campbell [64]). Par ailleurs, on sait actuellement que les plaquettes sont porteuses, au même titre que les hématies, d'antigène de groupe (J. Gurevitch et D. Nelken [30], P. Moureau [48], J. Dausset et G. Malinvaud [22], J. Moulinier [45], R. A. Coombs et D. Bedford [19]...).

Cependant, il faut des titres élevés d'anticorps pour obtenir une agglutination plaquettaire *in vitro* (J. Dausset et G. Malinvaud [22], R. A. Coombs et D. Bedford [19]) et l'avidité des antigènes plaquettaires vis-à-vis des anticorps correspondants est nettement plus faible que celle des hématies. Ainsi, il apparaît peu probable que les agglutinines naturelles et même immunes des donneurs universels puissent entraîner une thrombopénie grave. La thrombopénie, d'ailleurs, au cours des accidents transfusionnels par incompatibilité sanguine, n'est habituellement pas notée dans les observations. Seule, une immunisation importante et prolongée, telle qu'elle est réalisée dans les incompatibilités fœto-maternelles, semble capable d'agir sur les plaquettes.

D. G. Mc Kay et ses collaborateurs [35], injectant de 50 $cm^3$ à 300 $cm^3$ de sang d'homme ou de mouton à des chiens adultes, constatent dans presque tous les cas, des hémorragies abondantes. Parmi les troubles biologiques, ils remarquent une diminution de 50 p. 100 des plaquettes dans la première heure qui suit la transfusion ; une stabilisation, puis une augmentation de leur nombre à partir de la septième heure. Mais on objectera qu'il s'est agi là de transfusions de sang hétérologue, qu'à côté du conflit antigène-anticorps intéressant les globules, intervient un conflit antigène-anticorps intéressant le plasma et l'on sait que tout choc protéinique entraîne une thrombopénie du type de celle observée dans ces expériences, de telle sorte

que les faits rapportés dans leur travail nous paraissent beaucoup trop complexes pour avoir quelque valeur démonstrative dans le problème qui nous intéresse ici.

## III. — LE TEMPS PLASMATIQUE

Aucune étude complète des mécanismes de la coagulation sanguine n'a été faite, jusqu'à présent, au cours des accidents hémolytiques par incompatibilité sanguine. Cependant, on sait que le suintement anormal du champ opératoire en est un des signes fondamentaux chez un malade anesthésié. Les études récentes ont montré qu'il existait à ce moment là une afibrinogénémie. Pour comprendre son mécanisme, il convient de rappeler deux théories physiopathologiques des afibrinogénémies acquises.

Pour certains, à la suite des travaux de L. L. Schneider [61] et des expérimentations brillantes de P. Nolf [51], l'absence de fibrinogène est secondaire à une coagulation intravasculaire.

L. L. Schneider [61] montre, en effet, qu'il existe au cours du « placenta abruptio » des embolies de substances thromboplastiques et ces substances thromboplastiques entraîneraient une coagulation intravasculaire. Toutefois, dans les états d'afibrinogénémies acquises, les études anatomo-pathologiques les plus précises n'ont pas permis de mettre en évidence les dépôts de fibrine.

P. Nolf et N. Adant [51] ont fait des expérimentations très précises chez le chien auquel ils injectent de la thromboplastine ou de la thrombine. Ils montrent dans ces cas que des injections rapides de ces substances provoquent une coagulation massive intravasculaire suivie de choc et de mort de l'animal. En diminuant les doses et les vitesses d'injection, ils sont parvenus à provoquer chez l'animal intact un état d'afibrinogénémie de très courte durée. Par contre, après hépatectomie totale, il leur est possible d'obtenir une afibrinogénémie d'une certaine durée accompagnée

d'une diminution du taux des autres facteurs de coagulation (thromboplastine plasmatique, accélérine, prothrombine, proconvertine). Une activité fibrinolytique du sérum est constatée tout de suite après l'injection de la thrombine, mais pendant peu de temps. Enfin, l'antifibrinolysine a un taux, elle aussi, diminué. Pour expliquer l'absence de fibrine sur les coupes histologiques, ils admettent que ceci tient à la trop faible épaisseur de la couche de fibrine, 1/73e de micron, qui serait également répartie sur tout l'endothélium vasculaire.

Pour d'autres, au contraire, l'afibrinogénémie serait due à une fibrinogénolyse ou, plus exactement, à une protéolyse intéressant les divers facteurs de coagulation, le premier étant l'accélérine, le facteur antihémophilique A, le fibrinogène lui-même étant le facteur le plus résistant à la lyse (J. P. Soulier, D. Alagille, M. H. Larrieu [62]). En fait, dans un certain nombre de cas, il est probable que les deux mécanismes sont associés et que si une libération de facteur thromboplastique survient, les mécanismes de coagulation et leurs antagonistes entrent en jeu.

Muihead [49], étudiant 37 cas de transfusion incompatible, observe 9 cas (24,3 %) s'accompagnant d'un syndrome hémorragique.

S. R. Friezen, W. N. Marsha et C. H. Mc Croskey [28] montrent, en 1952, que les réactions transfusionnelles non suivies d'hémolyse ne s'accompagnent d'aucun saignement et admettent que quatre circonstances anormales sont nécessaires pour que surviennent les accidents hémorragiques : incompatibilité transfusionnelle, injection d'au moins 250 $cm^3$ de sang incompatible, plaie chirurgicale récente, enfin hémolyse. La responsabilité des donneurs universels a été admise par plusieurs auteurs. P. Chalnot, P. Michon et Mme Lochard [15] observent un syndrome d'afibrinogénémie acquise au cours d'une lobectomie chez une malade AB Rh négatif transfusée en cours d'intervention au moyen de sang O ; ils soulèvent le problème de

la responsabilité de l'incompatibilité transfusionnelle. Ils concluent cependant : « Nous avons recherché dans les publications concernant d'autres cas de fibrinolyse analogue sans pouvoir trouver de précision sur les groupes sanguins en présence. Il y a donc là, tout de même, un facteur étiologique qui peut être à retenir et il semble nécessaire d'insister sur l'intérêt qu'il y a de toujours envisager une réanimation si on la prévoit importante en utilisant exclusivement du sang isogroupe. »

J. Baumann [11], reprenant la question du syndrome hémorragique avec incoagulabilité sanguine en cours d'intervention, arrive à un avis analogue et cite la phrase de Jacquemet : « Le donneur O pour de grosses transfusions sanguines est un donneur dangereux. »

Cependant, il est bien certain que ce n'est pas là la seule cause du syndrome fibrinolytique au cours des interventions telles que les interventions pulmonaires (J. Baumann [12]).

Le mécanisme par lequel l'incompatibilité sanguine peut entraîner une afibrinogénémie acquise est maintenant assez bien éclairci. On a vu que S. R. Friezen mettait comme l'une des quatre conditions nécessaires l'existence d'une hémolyse et il est probable que cette hémolyse seule soit capable d'entraîner une afibrinogénémie. Des hémolyses d'autre nature sont, en effet, capables de provoquer le même syndrome. J. P. Soulier, P. Petit, A. G. Lebolloch [63] rapportent, en 1952, une syndrome hémorragique mortel avec incoagulabilité totale par défibrination et fibrinolyse à la suite d'une injection intra-utérine d'eau de Javel. Or, ici, si on peut admettre la libération de substances thromboplastiques d'origine utérine, il faut bien reconnaître aussi que l'hémolyse a été particulièrement massive. Les travaux récents de A. G. Quick, J. G. Georgatsos et Cl. V. Hussey [55], ceux de R. Leupold [39], ont montré qu'il existait dans les hématies une substance thromboplastique active même en l'absence de thrombine, mais seulement après hémolyse.

On peut se demander si l'hémolyse au cours du choc par incompatibilité transfusionnelle est le seul facteur des troubles de la coagulation et si le conflit antigène-anticorps n'est pas lui aussi capable de jouer un rôle. En effet, P. Nolf et M. Adant [52] ont montré que toute substance capable de provoquer un choc de type anaphylactique entraîne chez le chien hépatectomisé des troubles analogues à ceux observés après injection de thrombine.

Cependant, si ces syndromes n'ont été remarqués qu'au cours d'hémolyses importantes, il n'est pas exclu que le conflit antigène-anticorps, accompagné ou non d'une hémolyse fruste, puisse aider au déséquilibre entre les facteurs de coagulation et leurs antagonistes et intervenir par là même comme un des facteurs déterminants d'un trouble de coagulation.

En conclusion, si depuis quelques années, le processus des syndromes hémorragiques survenant au cours ou au décours de transfusions sanguines a reçu un début d'explication, son mécanisme vrai est loin d'être complètement élucidé.

# CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au cours de ce travail, nous avons étudié quels pouvaient être les dangers de transfusions de sang de donneurs universels à des sujets A, B ou AB. Il nous a paru que trois éventualités pouvaient se produire :

I. — Le donneur universel possède dans son sérum des anticorps naturels, principalement anti-A, quelquefois anti-B, à un titre anormalement élevé. Ces anticorps sont accompagnés d'hémolysines, d'opsonines, d'agglutinines immunes incomplètes. Ils risquent, alors, de provoquer un choc grave, d'autant plus qu'il s'agit souvent de transfusions faites à des malades ou des blessés ayant déjà subi un traumatisme grave ; mais, à côté du choc initial, sont aussi redoutables les accidents secondaires, anurie ou anémie hémolytique. De nombreuses techniques ont été mises au point qui sont capables de déceler ces anticorps caractéristiques des donneurs universels dangereux.

II. — Le donneur universel possède des agglutinines naturelles à un titre anormal, non accompagnées d'anticorps immuns, mais les quantités de sang, utilisées le plus souvent pour une réanimation chirurgicale chez un malade hémorragique, font que leur taux devient dangereux.

Ainsi peuvent-ils provoquer des accidents aigus, lorsque plusieurs litres de sang sont utilisés ou des accidents chroniques, réalisant une anémie hémolytique expérimentale prolongeant la durée de la convalescence.

Les injections de plasma présentent, elles aussi, un risque certain, d'autant plus qu'on s'en méfie moins. L'im-

munité passive qu'elles sont susceptibles d'entraîner contre l'antigène A1 est encore un danger appréciable.

III. — Enfin, un troisième risque nous a paru devoir être envisagé : celui de la part de l'incompatibilité sanguine et des troubles biologiques, même frustes, qu'elle entraîne dans le déterminisme d'accidents hémorragiques. Il est actuellement prématuré d'établir des conclusions fermes à ce sujet, mais c'est certainement là un problème qui dans les années à venir trouvera une solution.

Tous ces arguments ne font que confirmer la nécessité des transfusions de sang et même de plasma strictement isogroupes dans le système ABO.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

*Le Doyen,*

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

*Le Président,*

L. MASSÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 3 Décembre 1956

*Le Recteur,*

E. DELAGE.

# BIBLIOGRAPHIE


Ouvrages d'ensemble :

DAUSSET (J.). — Immuno-hématologie biologique et clinique. 1 vol., 718 p., Ed. Méd. Flammarion, édit., 1956.

ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) & SALMON (Ch.). — Incidents et accidents de la transfusion sanguine. Prévention et traitement. 1 vol., 125 p., Masson et Cie, édit., 1956.

1. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) & SALMON (Ch.). — Accidents hémolytiques mortels, après injection de 350 cm³ de sang d'un donneur universel. Présence chez celui-ci d'agglutinines anti-A du type immun à un taux considérable. Rôle possible dans leur genèse d'une sérothérapie antitétanique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1951, **67**, 1315-1322.
2. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.), SALMON (Ch.) & MALASSENET (R.). — Les donneurs universels dangereux. *Presse Médicale,* 1953, **61**, 561-562.
3. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.) & SALMON (Ch.). — Incidents et accidents de la transfusion sanguine. Prévention et traitement. 1 vol., 125 p., Masson et Cie, édit., 1956.
4. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.), SALMON (Ch.) & MALASSENET (R.). — Les donneurs universels dangereux. Recherches sur les causes d'immunisation contre l'antigène A. *Rev. Hématol.,* 1952, **7**, 604-615.
5. ANDRÉ (R.), DREYFUS (B.), SALMON (Ch.), MALASSENET (R.) & FOSTER (M. B.). — Recherches sur les causes d'immunisation contre l'antigène A. Etudes des modifications sérologiques observées chez les sujets soumis à des injections de substances renfermant l'antigène A. *Rev. Hématol.,* 1952, **7**, 616-627.
6. AUBERT (E. F.), BOORMAN (K. E.), DODD (B. E.) & LOUTIT (J. F.). — Universal donor with a high titer of isoagglutinins : effect of anti-A isoagglutinin on recipients of group A. *Brit. Med. J.,* 1942, **1**, 659-664.
7. BALGAIRIES (E.) & CHRISTIAENS (L.). — Elévation du taux des isoagglutinines sériques sous l'influence de stimulations

immunitaires spécifiques (vaccination triple associée). *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 31.

8. Balgairies (E.) & Christiaens (L.). — Sur la durée d'élévation des isoagglutinines sériques après vaccination triple associée. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 1316.
9. Balgairies (E.) & Christiaens (L.). — Elévation des isoagglutinines sériques après vaccination. Rôle des anatoxines diphtérique et tétanique. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 1146-1148.
10. Baumann (P.). — Méthode sur lame pour l'identification du donneur universel dangereux. *Le Sang*, 1955, **26**, 844-845.
11. Baumann (J.). — Rapports de la transfusion de sang incompatible avec le syndrome hémorragique postopératoire avec incoagulabilité sanguine. *Poumon*, 1954, **10**, 331-339.
12. Baumann (J.). — Incoagulabilité sanguine après lobectomie. *Rev. Hématol.*, 1952, **7**, 20-24.
13. Baylet (R.). — Agglutinines des donneurs dits universels chez les militaires européens et nord-vietnamiens. *Le Sang*, 1954, **25**, 925-933.
14. Cazal (P.), Graafland (R.) & Dautheribes (P.). — L'immunisation transfusionnelle passive anti-A1 des sujets A2. Importance pratique de la notion d'iso-immunisation passive. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **26**, 2896.
15. Chalnot (P.), Michon (P.) & Lochard (M^me^). — Afibrinémie mortelle à l'occasion d'une intervention endothoracique. Problèmes pathogéniques et thérapeutiques. *Rev. Hématol.*, 1952, **7**, 25-29.
16. Chaplin (H.). — Hemolityc transfusion reaction associated with the transfusion of dangerous universal donor blood. *Ann. Int. Med.*, 1955, **43**, 1334-1340.
17. Coca (A. F.) & Klein (H.). — *J. of Immun.*, 1923, **8**, 477.
18. Conroy (C.), Schwartz (M.) & Buchanan (D. I.). — Changes in the isoantibody characteristics of group O and group B donors after prophylactic vaccines. *Canad. Med. Ass. J.*, 1954, **71**, 262-267.
19. Coombs (R. A.) & Bedford (D.). — The A and B antigens on human platelets demonstrated by means of mised erythrocyte platelet agglutination. *Vox Sanguinis*, 1955, **5**, 111-115.
20. Crosby (W. H.) & Akeroyd (J. H.). — Some immuno-hematologic results of large transfusions of group O blood in recipients of the other groups. A study of battle casualties in Korea. *Blood*, 1954, **9**, 103-116.
21. Dausset (J.) & Vidal (G.). — Accidents de la transusion chez des receveurs de groupe A ayant reçu du sang de groupe O. Rôle de la vaccination par l'anatoxine diphtérique et tétanique. *Le Sang*, 1951, **22**, 478-479.

22. Dausset (J.) & Malinvaud (G.). — Normal and pathological platelet agglutinins investigated by means of the shaking method. Confirmation of the presence of A and B antigens in platelets. *Vox Sanguinis*, 1954, **4**, 204-213.

23. Derot (M.) & Legrain (M.). — La néphropathie hémolytique post-transfusionnelle. Etude critique de 36 observations. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 1007-1013.

24. Ebert (R. V.) & Emerson (J. C. P.). — Clinical study of transfusion reactions. Hemolytic effect of group O blood and pooled plasma containing incompatible isoagglutinins. *J. Clin. Invest.*, 1946, **25**, 627-638.

25. Eckmann (L.). — Isoagglutination dans les transfusions de plasma. *Sweiz. Med. Wschr.*, 1954, **84**, 923-924.

26. Ervin (D. M.) & Young (L.-E.). — Dangerous universal donors. I. Observations on destruction of recipients A cells after transfusion of group O containing high titer of A antibodies of immune type not easily neutralisable by soluble A substance. *Blood*, 1950, **5**, 61-73.

27. Ervin (D. M.), Christian (R. M.) & Young (L. E.). — Dangerous universal donor. II. Further observations on *in vivo* and *in vitro* behaviour of isoantibodies of immune type present in group O blood. *Blood*, 1950, **5**, 553-567.

28. Friezen (S. R.), Marsha (W. N.) & Mc Croskey (C. H.). — Massive generalized wound bleeding during operation with clinical and experimental evidence of blood transfusion reaction. *Surgery*, 1952, **32**, 620-629.

29. Gardner (J. M.) & Tovey (B. H.). — Potentially dangerous group O blood (A secreting test). *Lancet*, 1954, **226**, 1001-1004.

30. Gurevitch (J.) & Nelken (D.). — ABO groups in blood platelets. *Nature*, 1954, **173**, 356.

31. Haessing (A.), Montandon (R.) & Puess (H. R.). — Ueber iso und hetero-immunisierungen in ABO Blutgruppensystem im Hinblick auf die Frage des gefährlichen O Spengers. *Klin. Wchschr.*, 1955, **33**, 259-264.

32. Hesse (E.). — Ueber die Verwendung des sogenannten Universalspenders bei des Bluttransfusion. *Dtsch. Z. Chir.*, 1935, **245**, 371.

33. Israël (R.), Hertzog (P.), Tremblay (E.), Personne (C.) & Gilbert (J.). — Accident hémolytique grave post-transfusionnel dû à un donneur universel dangereux. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1175-1182.

34. Jossa (P.). — Considérations sur le donneur universel dangereux. *Rev. Méd. Liège*, 1952, **7**, 257-260.

35. Mc Kay (D. G.), Hardaway (R. M.), Walhe (G. H.), Edelstein (R.) & Tartock (D. E.). — Alterations in blood coagu-

lation mechanism after incompatible blood transfusion. Clinical and experimental observations. *Amer. J. Surg.*, 1955, **89**, 583-592.

36. Keitel (H. G.) & Wich (J.). — Hemolysis infants following administration of pooled plasma. *Amer. J. Disease Child.*, 1954, **84**, 537-541.
37. Klendshoj (N. C.) & Mc Neil (C.). — A transfusion reaction following the use of universal blood. *J. A. M. A.*, 1942, **118**, 258-259.
38. Landsteiner (K.) & Harte (R. A.). — On group specific A substance. IV. The substance from Hog Stomach. *J. Exp. Med.*, 1940, **71**, 551-562.
39. Leupold (R.). — Communication à l'Assemblée annuelle de la Société Suisse d'Hématologie. Genève, 13-15 mai 1955.
40. Levine (P.) & Mabee (J.). — A dangerous « universal donor » detected by the direct matching of blood. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1922-1923, **20**, 468.
41. Lewi (S.). — Avidité des agglutinogènes globulaires et plasmatiques pour l'isoagglutinine correspondante. *Rev. Hématol.*, 1953, **8**, 198-203.
42. Van Loghem (J. J.), Hart (M. V. D.) & Paulussen (A. M. H.). — Quelques considérations sur la pathogénie de la maladie hémolytique du nouveau-né, en particulier sur le mécanisme sérologique de l'iso-immunisation par les antigènes A et B. *Rev. Hématol.*, 1950, **5**, 391-395.
43. Malkiel (S.) & Boyd (W. C.). — A transfusion reaction due to a dangerous universal donor : failure of secreting factor to protect recipient. *J. A. M. A.*, 1945, **1929**, 344.
44. Massé (L.), Dax (H.) & Moulinier (J.). — Anémie hémolytique aiguë post-transfusionnelle causée par l'injection de 700 cm³ de sang de « donneur universel dangereux ». *Bordeaux Chirurgical*, I, 1955.
45. Moulinier (J.). — Detection of ABO, Rh, M, N and Kell groups antigen on platelets by a new immunological reaction « antiglobulin consomption test ». *Vox Sanguinis.*
46. Moullec (J.). — Substance « A » des hématies humaines et anatoxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 20-22.
47. Moureau (P.). — Les réactions post-transfusionnelles. *Rev. Belge Sci. Méd.*, 1945, **16**.
48. Moureau (P.) & André (A.). — Mises en évidence des antigènes A et B dans les plaquettes. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **148**, 174-176.
49. Muihead. — Incompatible blood transfusion with emphasis on acute renal failure. *S. G. O.*, 1951, **92**, 734.
50. Muller (M.) & Balgairies (E.). — Taux élevé d'agglutinines dans le sérum d'un donneur universel dangereux. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 1447-1449.

51. Nolf (P.) & Adant (M.). — La défibrination *in vivo* par injection intraveineuse de thrombine chez le chien normal ou hépatectomisé. *Le Sang*, 1954, **25**, 193-261.

52. Nolf (P.) & Adant (M.). — Le choc anaphylactique du chien hépatectomisé. *J. de Physiol.*, 1951, **43**, 839-841.

53. Ottenberg (R.). — Studies on isoagglutination. I. Transfusion and question of intravascular agglutination. *J. Exp. Med.*, 1911, **131**, 425.

54. Putkonen (T.). — Ueber die gruppenspezifischen Eigenschaften verschiedener Körperflüssigkeiten. *Acta Med. Fem. Duodecim.*, 1930, **1**, 113.

55. Quick (A. J.), Georgatsos (J. G.) & Hussey (Cl. V.). — L'activité de coagulation des globules rouges humains : implications théoriques et cliniques. *Amer. J. Med. Sci.*, 1954, **228**, 207-213.

56. Rasmussen (G. M.), Sauter (L.) & Marceau (E.). — The use of donors O as universal donors. Proc. Fourth An. meeting Amer. Associat. *Blood Banks Minneapolis*, 1951, **10**, 22-24.

57. Robert (M. P.), Bonnel (P. H.) & Perrot (M.). — Les donneurs universels sont-ils dangereux ? *Presse Méd.*, 1948, **58**, 691.

58. Rutzky (J.), Cohen (F.) & Zuelzer (W. W.). — Anti-A agglutinins in pooled plasma as a cause of hemolytic anemia. *Blood*, 1956, **2**, 403-422.

59. Salmon (Ch.) & Malassenet (R.). — Etudes sur les anticorps du système ABO. II. Anticorps actifs en milieu salin, non absorbés par les antigènes hydrosolubles. *Rev. Hématol.*, 1954, **9**, 243-249.

60. Salmon (Ch.). — L'activité opsonique des anticorps anti-A sur les globules rouges homologues. I. Relation entre opsonines et anticorps immuns. II. Sensibilité à l'opsonine des diverses variétés de globules A. *Rev. Hématol.*, 1956, **2**, 79-91.

61. Schneider (L. L.). — Rupture of the basal (decidual) plate in abruptio placenta : a pathiway of autoextraction from the decidua into the maternal circulation. *Amer. J. Obst. Gyn.* (5), **63**, 1078-1090.

62. Soulier (J. P.), Alagillé (D.) & Larrieu (M. J.). — Modifications *in vivo* des facteurs de coagulation dans les fibrinolyses. Valeur du déficit en pro-accélérine pour le diagnostic des protéolyses frustes ou latentes. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, (7), **32**, 359-366.

63. Soulier (J. P.), Petit (P.) & Lebolloch (A. G.). — Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse II à la suite d'un avortement par injection intra-utérine d'eau de Javel. Problème des défibrinations en obstétrique et en gynécologie. *Rev. Hématol.*, 1952, **7**, (1), 48-54.

64. Stefanini (M.), Mednicoff (J. B.), Salomon (L.) & Campbell (E. D.). — Thrombocytopenia of replacement transfusion a cause of surgical bleeding. *Clin. Research Proc.*, 1954, **2**, 61.

65. Sureau (M.) & de Montis (L.). — Shock transfusionnel sévère avec agglutination *in vivo* des globules du receveur. *Le Sang*, 1940-1941, **14**, 575-578.

66. Tisdall (L. H.), Garland (D. H.), Szanto (P. B.), Hand (A. H.) & Bonnet (J. C.). — The effect of the transfusion of group O blood of high isoagglutinin titer into the recipients of the other bloods groups. *Amer. J. Clin. Path.*, 1946, **16**, 193-206.

67. Tisdall (L. H.), Garland (D. H.) & Wiener (A. S.). — A critical analysis of the value of the addition of A and B group specific substances to group O blood for use a universal donor blood. *J. Lab. Clin. Med.*, 1946, **31**, 437-443.

68. Wiener (A. S.) & Holoney (W. C.). — Hemolytic transfusion reaction. IV. Differential diagnosis « dangerous universal donor » or intragroup incompatibility. *Amer. J. Clin. Path.*, 1943, **13**, 74-80.

69. Willeneger (M.). — L'état actuel du donneur universel. *Deutsch. Med. Wchschr.*, 1953, **78**, 333-337.

70. Witebsky (E.). — Interrelationship between the Rh System and the Ab System. *Blood*, 1948, **3**, suppl. 2, 66-79.

71. Witebsky (E.), Klendshoj (N.) & Swanson (P.). — Reduction or elimination of the anti-A antibody in O blood by means of the addition of the « A » specific substance. *J. Infect. Dis.*, 1940, **67**, 188-192.

72. Young (L. E.). — The active and passive acquisition of anti-A1 agglutinins by A2 patients as a result of blood transfusion. *J. of Immunology*, 1945, **51**, 101-110.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.